

Étude épidémiologique des infections invasives et non invasives à Streptococcus pyogenes au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas

Laura Billon

▶ **To cite this version:**

Laura Billon. Étude épidémiologique des infections invasives et non invasives à Streptococcus pyogenes au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01107379

HAL Id: dumas-01107379

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01107379

Submitted on 20 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX – COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2014** **THESE N°95**

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du mémoire du
DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de BIOLOGIE MEDICALE

Présentée et soutenue publiquement
Le 25 Septembre 2014 à Toulouse
par

Laura BILLON
Née le 23 Février 1988 à Colombes

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES INFECTIONS INVASIVES ET NON INVASIVES A *STREPTOCOCCUS PYOGENES* AU CHU DE TOULOUSE (2009-2013) :

RELATIONS ENTRE FACTEURS DE VIRULENCE DES SOUCHES, PRESENTATION CLINIQUE ET ISSUE DES CAS

DIRECTEUR DE THÈSE : Madame le Dr Marion GRARE

JURY

Madame le Pr Nicole MARTY	PRESIDENT
Madame le Pr Claire POYART	ASSESSEUR
Madame le Pr Véronique DUBOIS	ASSESSEUR
Madame le Dr Christine ROQUES-CESCHIN	ASSESSEUR
Monsieur le Dr Arnaud MARI	ASSESSEUR
Madame le Dr Marion GRARE	ASSESSEUR
Madame le Dr Maryse ARCHAMBAUD	MEMBRE INVITE

Au Président de jury,

Madame le Pr Nicole Marty,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à Toulouse

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Pr Claire Poyart,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à Paris

Merci d'avoir bien voulu m'accueillir dans votre laboratoire au CNR des Streptocoques sans lequel tout ce travail n'aurait pu voir le jour. Je suis très honorée de votre participation à ce jury et particulièrement de votre venue à Toulouse.

Madame le Pr Véronique Dubois,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à Bordeaux

Vous me faites un grand honneur en acceptant d'être membre de ce jury.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Madame le Pr Christine Roques-Ceschin,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à Toulouse

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Madame le Dr Maryse Archambaud,

Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier à Toulouse

Vous avez participé à l'initiation de ce travail, et m'avez convaincue que la bactériologie était et resterait ma discipline de prédilection.

Je suis très honorée de vous compter parmi le jury de cette thèse.

Monsieur le Dr Arnaud Mari,

Praticien Hospitalier en Réanimation à Toulouse

Merci pour ton aide sur le recueil de données et tes conseils avisés. Ton enthousiasme et ton implication, en tant que clinicien, dans ce travail, m'ont permis de mieux appréhender la gravité du sujet, et l'intérêt d'une surveillance plus poussée de ces infections.

Je suis ravie de te compter parmi le jury de cette thèse.

Madame le Dr Marion Grare,

Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier à Toulouse

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse qui m'a beaucoup intéressée. Merci également pour ton aide et ta disponibilité en particulier dans la dernière ligne droite.

J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.

A tous ceux qui ont rendu ce travail possible,

Au reste de l'équipe du CNR-Strep,

Au Dr Caroline Joubrel, et aux deux techniciens de choc, Nicolas et Gérald, pour m'avoir si gentiment accueillie au sein du service. J'ai beaucoup apprécié ces deux semaines de travail à vos côtés. Merci pour votre aide, votre bonne humeur, et l'avance des tickets restaurant.

A Lucette,

Pour votre aide précieuse et vos conseils qui ont facilité ma quête des souches de streptocoque parmi le dédale des congélateurs du niveau -1.

A Murielle,

Merci pour le temps passé à commander tous les dossiers médicaux.

Aux technicien(ne)s du laboratoire de microbiologie de Toulouse,

Pour toutes ces souches conservées scrupuleusement, et votre expertise qui fait la richesse de ce laboratoire.

A Ioan,

Je te remercie pour le méticuleux recueil des données cliniques des patients de réanimation.

Bon courage ! Maintenant c'est à ton tour…

A Alissia,

Un énorme merci pour les statistiques, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience !

A la famille,

A Gilles,

Pour avoir pris soin de moi et m'avoir supportée pendant ces « quelques » mois de dur labeur. C'était bien trop long mais c'est enfin terminé. Nous allons maintenant pouvoir profiter à fond de tout le reste, à commencer par les prochaines vacances :) Merci pour tes encouragements, ta patience, ton amour, tes petites attentions, et tout ce que tu m'apportes au quotidien depuis bientôt trois ans.

A mes parents,

Parce que c'est avant tout grâce à vous que j'ai pu en arriver jusque là. Merci pour votre amour, votre éducation, la jeunesse et les étés outre-mer, et votre soutien même à distance.
Merci maman d'avoir traversé le globe pour être là aujourd'hui à mes côtés.

A mes trois sœurs,

Nous sommes, certes un peu éparpillées, mais même si nous ne nous voyons pas souvent, sachez que vous comptez beaucoup pour moi. J'attends nos prochaines retrouvailles avec impatience.

A mon grand-père,

Je suis très heureuse que tu sois présent aujourd'hui, de retour dans ta ville natale.

Aux amis,

A Laura et Emeline,

Les copines de Saint Pierre, des compétitions de patinage et des bêtises de l'adolescence. J'espère que nous aurons l'occasion de nous retrouver toutes les trois un de ces jours.

A Aurélie, Laetitia et Anne-Sophie,

Les copines de PPV : merci d'être toujours présentes malgré la distance.

A Coralie et Marie,

Les premières copines de l'internat : Coralie pour tes blagues salaces, et Marie, fille des îles par adoption, pour tes coups de gueule légendaires.

A Diane, Alissia et Sandra,

Les copines de Limoges puis Toulouse : Sandra pour les nombreux sushis partagés à Limoges, et ta compagnie à l'internat et aux AGs, Diane pour son franc-parler et son amour des slips, Alissia pour sa douceur et son amour des slips :) Je suis très heureuse de vous avoir rencontrées.

J'espère que nous continuerons à nous voir (plus régulièrement que ces derniers temps), même après l'internat.

A mes co-internes, aux belles rencontres et amis de l'internat Sud-Ouest,

A Louis L., Olivier, Damien, William, Simon, Quentin, Louis F., Alexis, Antoine, Bastien, Guillaume O., Sophie, Émilie, Anne-Sophie, Etienne, Nicolas, Lionel, Pierre, Jennifer, Rithy, Sébastien, Fanny, Clément, Olivia, Brice, Paméla, Albertine, Jasmine, Jessica, Yvan, Guillaume V., Meriem, Anne, Ana, Jérôme, Jean-François, Caroline, Romain, Michal, Yannick, Benoît, Julian K., Elsa, Christophe H., Christophe G., Alice-Anne, Shérazade, Emmanuel, Angèle, Jules, Julien, Catherine, Laurie, Brice, Johnatan. Vous avez fait partie, de près ou de loin, de ces quatre années d'internat qui se terminent. J'en garderai beaucoup de souvenirs dont vous faites tous un peu partie !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **18**

I. GÉNÉRALITÉS **20**

1. Caractères bactériologiques *20*

1.1. Identification 20

1.2. Structure cellulaire 20

1.3. Facteurs de virulence 22

1.3.1 Somatiques 23

1.3.1.1 Protéine M 23

1.3.1.2 Capsule 25

1.3.1.3 SpeB : cystéine protéase 26

1.3.1.4 Protéines liant la fibronectine (FnBPs) 26

1.3.1.4 Streptococcal C5a Peptidase (SCP) 28

1.3.2 Substances extracellulaires 28

1.3.2.1 Exotoxines pyrogènes 28

1.3.2.2 Streptolysines 30

1.3.2.3 Streptokinases (Ska) 30

1.3.2.4 Streptodornase D (Sda1) 31

1.3.2.5 Hyaluronidase 31

1.3.2.6 Inhibiteur du complément (SIC) 31

1.4. Génome et transfert de gènes 31

2. Marqueurs épidémiologiques et typage *35*

2.1 Méthodes phénotypiques 35

2.1.1 Sensibilité aux antibiotiques 35

2.1.2 Biotype 35

2.1.3 Typage sérologique 36

2.1.3.1 Protéine M 37

2.1.3.2 Protéine T 37

2.1.3.3 Facteur d'Opacité Sérologique (SOF) 38

2.2 Méthodes génotypiques - Typage moléculaire 39

2.2.1 Typage emm 39

2.2.2 Multilocus sequence typing (MLST) 41

2.2.3 Électrophorèse en champ pulsé (PFGE) 41

2.2.4 Typage sic 42

3. Réservoir et Transmission *43*

4. Physiopathologie *44*

4.1 Pharyngites 46
4.2 Infections invasives 49
5. Pouvoir pathogène 53
5.1 Infection invasive : définition 55
5.2 Syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) 56
5.3 Septicémie sans foyer 57
5.4 Infections de la peau et des tissus mous 57
5.4.1 Infections focales superficielles 57
5.4.2 Infections « profondes » 59
5.5 Infections de la sphère ORL 63
5.5.1 Pharyngite aiguë 63
5.5.2 Scarlatine 64
5.6 Infections ostéo-articulaires 64
5.7 Infections gynéco-obstétricales 65
5.8 Infections pleuro-pulmonaires 65
5.9 Infections intra-abdominales 65
5.10 Infections cérébro-méningées 66
5.11 Complications post-streptococciques 66
5.11.1 Rhumatisme articulaire aigu (RAA) 66
5.11.2 Glomérulonéphrite aiguë (GNA) 68
6. Sensibilité aux antibiotiques 69
6.1 Béta-lactamines 69
6.2 Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS) 70
6.2.1. Modification de la cible 70
6.2.2. Efflux 71
6.3 Tétracyclines 71
7. Prise en charge des infections 72
7.1 Angine 72
7.2 Érysipèle 72
7.3 DHBN +/- FN +/- SCTS 73
7.3.1 Traitement symptomatique 73
7.3.2 Antibiotiques 73
7.3.2 Chirurgie 74
7.3.3 Caisson hyperbare 74
7.3.4 Immunoglobulines intraveineuses 74
8. Vaccin 75
9. Épidémiologie des infections invasives 76

9.1 Mondiale 76
9.2 Française 79

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 81

1. Sélection des patients à inclure 81
2. Identification initiale des souches 83
3. Conservation des souches 84
4. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques 84
5. Recueil de données clinico-biologiques et épidémiologiques 84
5.1 Définition du type d'infection 85
5.2 Définition des infections invasives 86
5.3 Définition du syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) 87
5.4 Choix des critères clinico-biologiques à colliger 87
5.4.1 Facteurs prédisposants 87
5.4.2 Facteurs pronostic 89
5.4.3 Évolution et prise en charge des cas 89
6. Analyse des souches par le CNR 90
6.1 Extraction de l'ADN bactérien 91
6.2 Typage de la séquence e*mm* 91
6.3 Détection des toxines et super-antigènes 92
6.4 Détection des gènes de résistance aux antibiotiques 93
6.5 Recherche de liens de clonalité 95
7. Analyse des données 95

III. RÉSULTATS 96

1. Répartition temporelle et géographique des cas 96
2. Tous types d'infections 100
2.1 Caractéristiques des patients 100
2.2 Présentation clinique 101
2.3 Génotype *emm* 103
2.4 Profil de toxines 106
2.5 Résistance aux antibiotiques 109
3. Comparaison des infections invasives et non invasives 111
3.1 Caractéristiques des patients 111
3.2 Présentation clinique 111
3.1 Facteurs prédisposants 113
3.2 Génotype *emm* 114
3.3 Profil de toxines 115

3.4 Résistance aux antibiotiques ... 118
4. Particularités des infections invasives ... 119
4.1 Caractéristiques des patients et présentation clinique ... 119
4.2 Dermo-hypodermites nécrosantes (DHBN+/-FN) ... 120
4.2.1 Présentation clinique et facteurs prédisposants ... 120
4.2.2 Évaluation de facteurs pronostic ... 122
4.3 Associations entre toxines et présentation clinique ... 123
4.4 Évolution, prise en charge et issue des cas : patients de réanimation ... 124
5. Changement d'épidémiologie en 2011-2012 ... 129
6. Cas groupés ... 132
IV. DISCUSSION ... 135
CONCLUSION ... 148
ANNEXES ... 163

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : Structure de la surface cellulaire de Streptococcus pyogenes (13). 21

Figure 2 : Structure de la surface cellulaire de Streptococcus pyogenes et ses principaux facteurs de virulence (d'après Todar's Online Textbook of Bacteriology (16)). 23

Figure 3 : Photographies de SGA en microscopie électronique. 23

Figure 4 : Caractéristiques de la séquence complète de la protéine M6. 24

Figure 5 : Schéma de l'échappement à la réponse immunitaire innée de l'hôte par les protéines liant la fibronectine (d'après (26)). 27

Figure 6 : Interaction d'un antigène et d'un superantigène avec la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T (d'après (19)). 29

Figure 7 : Différents profils du régulon Mga, un activateur transcriptionnel de plusieurs gènes de virulence du SGA (adapté de (47)). 33

Figure 8 : Métagénome comparé de plusieurs SGA de type M différents et des éléments exogènes identifiés (48). 34

Figure 9 : Principe d'attribution d'une « sequence type » (ST) par la technique de MLST. 41

Figure 10 : Image d'un gel montrant des profils d'électrophorèse en champ pulsé (pulsotypes) obtenus après digestion de l'ADN de souches de SGA par l'enzyme de restriction SmaI (image empruntée au site du CNR-Strep) 42

Figure 11 : Principaux facteurs de virulence de Streptococcus pyogenes et leur(s) implication(s) dans la pathogenèse des infections à SGA (adapté de Tart et al. (86)) 45

Figure 12 : Schéma des protéines du SGA identifiées comme participant à l'infection pharyngée, divisé par étapes de pathogenèse (d'après Olsen et al. (87)). 46

Figure 13 : Images de microscopie électronique montrant l'attachement et l'internalisation du streptocoque par des cellules pharyngées humaines en culture (d'après (97)). 49

Figure 14 : Schéma reflétant la complexité et l'imbrication des multiples voies de virulence impliquées dans les infections invasives à SGA (d'après Olsen et al. (87)). 50

Figure 15 : Proposition de modèle concernant l'initiation et la progression des infections causées par une souche invasive de SGA de sérotype M1T1 (d'après Cole et al. (39)). 50

Figure 16 : Rappel anatomique des structures constituant la peau, et terminologie des différents types d'infections profondes de la peau et des tissus mous. 59

Figure 17 : Prévalence mondiale des cardiopathies rhumatismales chroniques parmi les enfants âgés de 5 à 14 ans (11). 68

Figure 18 : Évolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte de 2002 à 2012 (d'après le rapport d'activité du CNR-Strep de 2012). 70

Figure 19 : Représentation des 25 types emm les plus fréquents et leur proportion parmi tous les isolats dans les pays à haut revenu (A), l'Afrique (B), et la région Pacifique (C) (52). 78

Figure 20 : Évolution des nombres de bactériémies et méningites à SGA, redressée pour la couverture et non corrigée pour la sous-notification, 1991 à 2012 (Epibac, France métropolitaine). 79

Figure 21 : Distribution des types emm parmi les 623 souches de SGA responsables d'infections invasives chez l'enfant et l'adulte en 2007 (177). 80

Figure 22 : Méthodologie utilisée pour la sélection des souches/patients à inclure dans notre étude en partant de l'extraction Molis® globale des résultats de culture positifs à SGA. 83

Figure 23 : Nombre total de souches de SGA (sans doublons) isolées chez les adultes au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse par année, tous services confondus. 96

Figure 24 : Répartition mensuelle des souches de SGA isolées chez les adultes au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse entre Janvier 2009 et Décembre 2013, tous services confondus. 96

Figure 25 : Nombre de souches de SGA inclues et leur répartition sur la période de l'étude. 97

Figure 26 : Répartition de l'ensemble des souches de SGA isolées au laboratoire avec en parallèle la réparition des souches inclues dans l'étude. 97

Figure 27 : Répartition géographique des cas d'infections à SGA inclus dans l'étude d'après le département de résidence des patients, toutes infections confondues. 98

Figure 28 : Répartition géographique des cas d'infections invasives à SGA inclus dans l'étude d'après le département de résidence des patients. 99

Figure 29 : Répartition des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues, en fonction de l'âge des patients. 100

Figure 30 : Répartition des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues, par tranche d'âge et distribution des sexes dans chaque tranche d'âge. 100

Figure 31 : Types de prélèvements dont sont issues les souches de SGA analysées, toutes infections confondues. 101

Figure 32 : Présentations cliniques des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues 102

Figure 33 : Nombre d'infections invasives et non invasives par année. 102

Figure 34 : Répartition des types emm, toutes infections confondues 103

Figure 35 : Évolution de la résistance génotypique à l'érythromycine et à la tétracycline des souches de SGA isolées entre 2009 et 2013. 109

Figure 36 : Répartition des gènes de résistance à l'érythromycine identifiés parmi les SGA analysés (n=11). 110

Figure 37 : Répartition des gènes de résistance à la tétracycline identifiés parmi les SGA analysés (n=35). 110

Figure 38 : Répartition des cas d'infections invasives (A) et non invasives (B) à SGA par tranche d'âge et distribution des sexes dans chaque tranche d'âge. 111

Figure 39 : Répartition des présentations cliniques parmi les infections invasives (A) et non invasives (B) 112

Figure 40 : Répartition des présentations cliniques parmi les infections invasives et détail des infections de la peau et des tissus mous. 112

Figure 41 : Génotypes emm des souches responsables d'infections invasives (A) et non invasives (B) 114

Figure 42 : Nombre d'isolats responsables d'infections non invasives et invasives en fonction du génotype emm. 115

Figure 43 : Fréquence des gènes codant les toxines ou superantigènes parmi les infections invasives et non invasives. 115

Figure 44 : Distribution des profils de toxines et superantigènes en fonction du type emm des souches parmi les infections invasives et non invasives. 117

Figure 45 : Comparaison de la proportion d'infections invasives sur les périodes 2009-2010 et 2011-2012, au moment de l'augmentation du nombre de cas d'infections à SGA. 129

Figure 46 : Nombre des souches pour chaque type emm avec comparaison des périodes 2009-2010 et 2011-2012, toutes infections confondues. 129

Figure 47 : Nombre des souches pour chaque type emm avec comparaison des périodes 2009-2010 et 2011-2012, parmi les infections invasives 131

Figure 48 : Distribution des génotypes emm des SGA isolés d'infections invasives par année. 131

Figure 49 : Profils d'électrophorèse en champ pulsé (PFGE) obtenus après digestion de l'ADN chromosomique des souches de SGA emm59.0 par l'enzyme de restriction SmaI. 132

Tableaux

Tableau I : Protéines liant la fibronectine décrites pour Streptococcus pyogenes (26). 27

Tableau II : Biotypes de Streptococcus pyogenes et caractéristiques biochimiques les définissant (d'après Bouvet et al. (56)). 36

Tableau III : Manifestation cliniques dues à Streptococcus pyogenes. 54

Tableau IV : Liste des UA sélectionnées pour l'inclusion des isolats dans l'étude et moyenne du nombre de lits correspondant sur l'année 2013. 82

Tableau V : Amorces et programme de PCR utilisés pour l'amplification du gène emm. 91

Tableau VI : Amorce utilisée pour la réaction de séquence du gène emm. 92

Tableau VII : Amorces et programme de PCR utilisés pour la détection des toxines et super-antigènes. 93

Tableau VIII : Amorces et programme de PCR utilisés pour la détection résistances aux antibiotiques. 94

Tableau IX : Analyse statistique de la proportion d'infections invasives et non invasives par année. 103

Tableau X : Présentations cliniques des infections à SGA (invasives et non invasives) et association avec les types emm les plus prévalents. 105

Tableau XI : Profils de toxines identifiés parmi toutes les souches et fréquence de détection de chaque gène. 106

Tableau XII : Profils de toxines les plus prévalents et associations avec les types emm les plus prévalents. 106

Tableau XIII : Fréquence d'association des toxines et superantigènes parmi les types emm les plus prévalents 107

Tableau XIV : Fréquence d'association des toxines et superantigènes avec les présentations cliniques. 108

Tableau XV : Présence de facteurs de risque dans les infections invasives et non invasives. 113

Tableau XVI : Répartition des types emm les plus prévalents en fonction du type d'infection invasives et non invasives. 114

Tableau XVII : Analyse statistique de la distribution des toxines au sein des infections invasives et non invasives. 116

Tableau XVIII : Répartition des quatre profils de toxines les plus prévalents parmi les infections invasives et non invasives. 116

Tableau XIX : Fréquence des résistances génotypiques à l'érythromycine et à la tétracycline parmi les infections invasives et non invasives. 118

Tableau XX : Caractéristiques des patients avec infection invasive à SGA au moment du diagnostic. 119

Tableau XXI : Point de départ des lésions de DHBN+/-FN. 120

Tableau XXII : Facteurs prédisposants aux dermo-hypodermites nécrosantes. 121

Tableau XXIII : Bilan biologique à l'admission des patients atteints d'une infection invasive et comparaison des groupes avec et sans DHBN+/-FN....122

Tableau XXIV : Bilan biologique à l'admission des patients atteints d'une infection invasive et comparaison des groupes avec et sans SCTS....122

Tableau XXV : Analyse des performances du score LRINEC dans le diagnostic différentiel des fasciites nécrosantes....123

Tableau XXVI : Fréquence des toxines et superantigènes en fonction des présentations cliniques des infections invasives. 123

Tableau XXVII : Évolution et issue des cas d'infections invasives en fonction de la présentation clinique....124

Tableau XXVIII : Morbidité, interventions et mortalité des patients admis en réanimation pour une infection invasive à SGA....125

Tableau XXIX : Comparaison des patients survivants et décédés parmi ceux atteints d'infections invasives à SGA ayant nécessité un passage en réanimation....127

Tableau XXX : Comparaison des facteurs prédisposants entre infections invasives avec et sans prise en charge en réanimation. 128

Tableau XXXI : Évolution sur la période de l'étude des types emm pour lesquels un changement de distribution a été observé sur la période 2011-2012....130

Tableau XXXII : Épisode de cas groupés d'infections à SGA analysé sur la période de l'étude 2009-2013. 134

Tableau XXXIII : Fréquence des types emm parmi les infections invasives, comparaison des résultats de l'étude par rapport aux données françaises, européennes et américaines. 140

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASDOR	Anti-StreptoDORnase
ASLO	Anti-StreptoLysines O
BHI	*Brain-Heart Infusion* (bouillon cœur-cervelle)
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CGR	Concentré de Globules Rouges
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR	Centre National de Référence
CRC	Cardiopathie Rhumatismale Chronique
CRP	*C-Reactive Protein*
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
DHB	Dermo-Hypodermite Bactérienne
DHBN	Dermo-Hypodermite Bactérienne Nécrosante
erm	*erythromycin resistance methylase*
FnBPs	*Fibronectin Binding Proteins*
GAPDH	*Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*
GNA	GlomériuloNéphrite Aiguë
HDL	*High-Density Lipoprotein*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
ICE	*Integrated Conjugative Elements*
IDSA	*Infectious Diseases Society of America*
IGIV	ImmunoGlobuline IntraVeineuse
INF	INterFéron
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IV	IntraVeineuse
LDH	Lactate Déshydrogénase
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LRINEC	*Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*

LTA	*LipoTeichoic Acid*
MALDI-TOF	*Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization – Time Of Flight*
MDS	MyéloDySplasie
Mga	*MultiGene Activator*
MLS	Macrolide – Lincosamide – Streptogramine
MLST	*MultiLocus Sequence Typing*
NETs	*Neutrophil Extracellular Traps*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAM	*Plasminogen-binding group A streptococcal M-like protein*
PAR	PolyArthrite Rhumatoïde
pb	paire de base
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PFC	Plasma Frais Congelé
PFGE	*Pulsed-Field Gel Electrophoresis*
PH	Praticien Hospitalier
Prp	*PAM-related protein*
PrtF1	*Protein F1*
PSL	Produit Sanguin Labile
PYR	Pyrrolidonylarylamidase
RAA	Rhumatisme Articulaire Aigu
SAg	SuperAntigène
SCTS	Syndrome de Choc Toxique Streptococcique
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SEN	Streptococcal surface ENolase
SfbI	*Streptococcal fibronectin binding proteinI*
SGA	Streptocoque du Groupe A
SIC	*Streptococcal Inhibitor of Complement*
Ska	Streptokinase
SLO	StreptoLysine O
SLS	StreptoLysine S
SMEZ	*Streptococcal Mitogenic Exotoxin Z*
SMIT	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
SOF	*Serum Opacity Factor*
SOR	*Serum Opacity Reaction*
SPE	*Streptococcal Pyrogenic Exotoxin*

SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SSA	*Streptococcal SuperAntigen*
ST	*Sequence Type*
TBE	Tris Borate EDTA
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TGF	*Transforming Growth Factor*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TP	Taux de prothrombine
UA	Unité Administrative
USI	Unité de Soins Intensifs
UTP	Unité Thérapeutique Plaquettaire
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Le streptocoque du groupe A (SGA), ou *Streptococcus pyogenes,* est une bactérie pathogène strictement humaine connue depuis longtemps. Louis Pasteur en fait la première description en 1879, lorsqu'il observe un germe en « chapelet de grains » dans le prélèvement d'une patiente décédée de sepsis puerpéral (1). La particularité de cette bactérie provient de son pouvoir pathogène aux multiples facettes. En effet, le SGA peut causer une large variété d'infections, allant d'infections localisées non compliquées telles que les pharyngites aiguës ou des infections cutanées superficielles (abcès, phlegmon, impétigo, érysipèle…), à des infections invasives pouvant engager le pronostic vital. Les plus sévères, à l'heure actuelle, sont représentées par les dermo-hypodermites bactériennes nécrosantes (DHBN) pouvant évoluer jusqu'à la fasciite nécrosante, et les syndromes de choc toxique streptococcique (SCTS). Le SGA peut également engendrer des séquelles post-streptococciques non suppuratives tels que le rhumatisme articulaire aigu (RAA), et la glomérulonéphrite aiguë (GNA).

L'inquiétude majeure de la communauté médicale fait suite à l'observation, depuis le milieu des années 80, d'une recrudescence inexpliquée des infections invasives à SGA (2). Le changement d'épidémiologie des infections à SGA est flagrant mais la cause toujours inconnue à ce jour. Avant la seconde guerre mondiale, et l'avènement des antibiotiques, les infections sévères à SGA étaient fréquentes et représentées principalement par les fièvres puerpérales et la scarlatine. A l'époque, le SGA était responsable de la moitié des décès en post-partum ainsi que de la majorité des décès chez les brûlés (1). Puis, avec l'arrivée de la pénicilline, on a cru à l'éradication des infections sévères à SGA dans les pays industrialisés. Mais depuis les années 80, l'inquiétude grandit dans de nombreux pays devant l'explosion des cas de rhumatisme articulaire aigu puis, peu de temps après, des infections invasives sévères, dont les DHBN pour lesquelles une chirurgie délabrante, voire une amputation sont souvent nécessaires à la survie du patient (2,3). Par ailleurs, c'est à cette période, en 1987, qu'est décrit le premier syndrome de choc avec défaillance multi-viscérale causé par *Streptococcus pyogenes* (4). Un syndrome de choc très proche de celui déjà décrit avec *Staphylococcus aureus*.

La recrudescence des infections sévères à SGA est rapportée par de nombreuses publications Nord-américaines (2,4–7) et Européennes (8–10) de la fin des années 80, mais touche également les pays en voie de développement *a priori* plus concernés par les séquelles post-streptococciques. Mais ce qui interpelle et inquiète davantage, c'est le fait que ces infections sévères semblent toucher plus souvent des personnes jeunes et en bonne santé générale.

Les infections à SGA engendrent encore actuellement une morbidité et une mortalité significatives avec 500 000 décès estimés chaque année dans le monde, dus en majorité aux infections invasives, ainsi qu'au RAA et à l'atteinte cardiaque qui en découle (11).

Le point de départ de cette étude est le constat par les réanimateurs et les microbiologistes du CHU de Toulouse, d'un nombre anormalement élevé d'infections invasives à SGA durant l'année 2012. Afin de mieux évaluer et comprendre le phénomène, nous avons décidé de mener une étude épidémiologique observationnelle, rétrospective et prospective, des cas d'infections invasives et non invasives à SGA prises en charge au CHU de Toulouse entre 2009 et 2013.

Les objectifs de cette étude étaient de :

1) Estimer la fréquence des infections invasives à SGA dans la région Midi-Pyrénées (cas hospitalisés au CHU de Toulouse) ;
2) Caractériser les présentations cliniques ;
3) Décrire les caractéristiques moléculaires et la sensibilité des souches de SGA circulant dans la région Midi-Pyrénées (cas hospitalisés au CHU de Toulouse) ;
4) Évaluer les facteurs de prédisposition et le devenir des patients.

Le but final étant de rechercher une éventuelle association entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique, et devenir des patients présentant une infection à SGA. Pour cela, nous avons comparé le profil des souches issues d'infections invasives et non invasives pour plusieurs facteurs de virulence.

Après avoir fait un rappel sur l'état des connaissances concernant le SGA, et notamment ses facteurs de virulence et l'épidémiologie des infections, nous décrirons dans une seconde partie la méthode utilisée dans notre étude. Puis, nous analyserons les résultats obtenus, et discuterons dans une dernière partie l'intérêt d'une surveillance prospective des infections à SGA afin d'améliorer leur prévention et leur prise en charge.

I. GÉNÉRALITÉS

1. Caractères bactériologiques

1.1. Identification

Streptococcus pyogenes est une bactérie cocci à Gram positif en chaînette, immobile, catalase négative. Comme tous les streptocoques, il est anaérobie préférentiel aéro-tolérant, ce qui signifie que sa croissance est favorisée par une atmosphère enrichie en CO_2 ou anaérobie. Par ailleurs, c'est un germe relativement exigeant sur le plan nutritionnel, mais de culture facile sur gélose au sang type Columbia. Le streptocoque du groupe A, comme ceux des groupes B, C ou G, est bêta-hémolytique. On observe généralement, après 18 heures d'incubation à 35-37°C, une large zone d'hémolyse totale autour des colonies qui oriente grandement l'identification. Mais il faut se méfier de certaines souches qui restent alpha-hémolytiques au départ.

Pour l'identification complète des streptocoques bêta-hémolytiques, quelques tests simples suffisent. Pour le SGA : l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des immunoglobulines spécifiques dirigées contre l'antigène de groupe A (Lancefield), la production de pyrrolidonyl arylamidase (test PYR+) et la sensibilité à la bacitracine, permettent une identification fiable. Il faut cependant être vigilant car certains streptocoques du groupe « *milleri* » et *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* (groupe C ou G) peuvent agglutiner en A mais sont PYR-. Les identifications par galerie API®Strep (bioMérieux), carte GP (Vitek2®, bioMérieux) ou par spectrométrie de masse MALDI-TOF sont très efficaces, mais ne sont normalement pas nécessaires.

1.2. Structure cellulaire

La description de la structure du SGA est indispensable à la compréhension de la technique de groupage antigénique des streptocoques de Lancefield, ainsi que des différentes techniques de typage sérologique et moléculaire des souches, et de la physiopathologie.

La *Figure 1* schématise la surface cellulaire du SGA et les principaux éléments qui la constituent. Elle se compose d'une part d'éléments constants, communs à toutes les bactéries à Gram positif, à savoir une membrane cytoplasmique recouverte d'une paroi épaisse constituée de peptidoglycane et d'**acides** teichoïques et **lipotéichoïques** (LTA) traversant le peptidoglycane. Il a été montré que les acides lipotéichoïques facilitaient l'adhérence du SGA aux membranes muqueuses (rôle d'adhésines) (12).

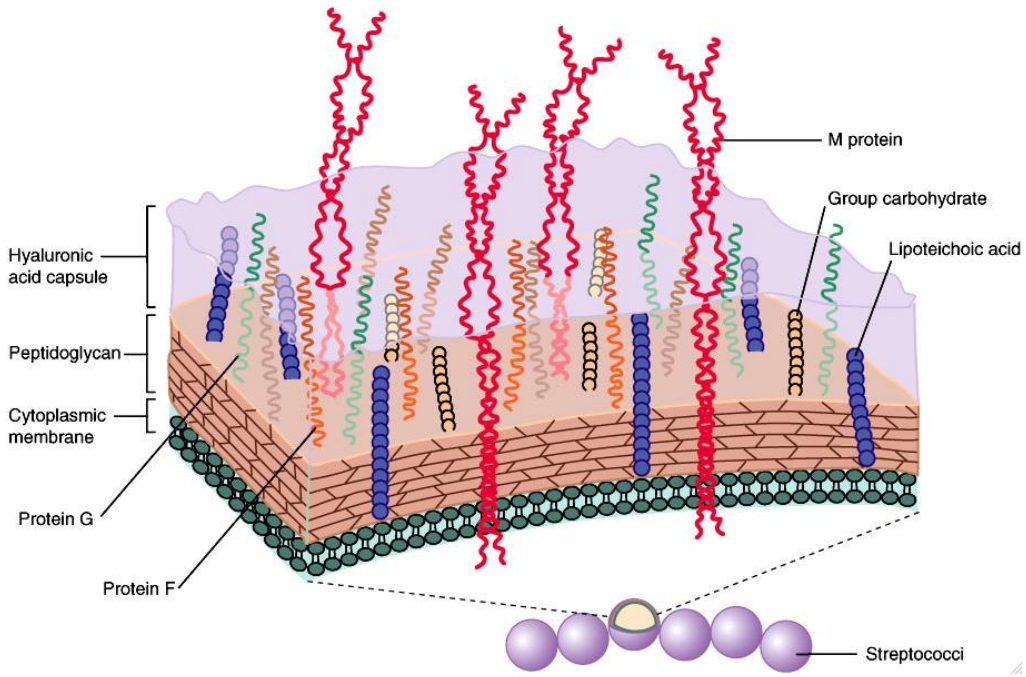


Figure 1 : Structure de la surface cellulaire de Streptococcus pyogenes (13).

Et d'autre part, d'éléments propres à *Streptococcus pyogenes* participant plus ou moins à sa virulence ou utiles au typage, que sont :

- La **capsule** composée d'acide hyaluronique, qui recouvre la paroi. Elle représente un facteur majeur de pathogénicité et de virulence du SGA en protégeant la bactérie de la phagocytose et de l'attaque du complément.
- La **protéine M** joue également un rôle majeur dans la virulence en favorisant l'adhérence aux cellules de l'hôte (kératinocytes) et en diminuant la phagocytose par blocage de l'opsonisation par le complément. Elle est enchâssée dans la membrane cytoplasmique, traverse la paroi et émet des projections à la surface de la bactérie. Ainsi, exprimée à la surface de la bactérie, elle est capable d'induire la production d'anticorps conférant une immunité protectrice à l'hôte mais uniquement vis-à-vis d'un type M donné (14). Sachant qu'il existe plus d'une centaine de types de protéine M différents, et qu'une même souche n'exprime en général qu'un seul type de protéine M, on comprend qu'il est impossible d'obtenir une immunité correcte naturelle contre cette bactérie. Ainsi, les infections à SGA peuvent concerner toutes les tranches d'âge, des jeunes aux plus âgés. Par ailleurs, la protéine M est utile au typage des souches de SGA.
- Le **polyoside C** (groupe carbohydrate) est composé de N-acetylglucosamine lié à une chaîne polymère de rhamnose. Il constitue l'antigène à la base de la classification mise au point par Lancefield en 1928. Les différentes espèces de streptocoques sont ainsi classées en 20 groupes antigéniques désignés par une lettre, de A à H et de K à V. Les groupes A, B, C ou G caractérisent les espèces de streptocoques β-hémolytiques les plus

pathogènes. La technique la plus utilisée à l'heure actuelle pour réaliser ce groupage antigénique consiste en l'agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps spécifiques anti-groupe X après extraction de l'antigène (polyoside C) par une enzyme (pronase).

- La **protéine F**, appelée PrtF1 ou SfbI, est une adhésine capable de lier la fibronectine. Elle permet au SGA d'adhérer aux épithéliums cutanés (cellules de Langerhans = cellules dendritiques présentatrices d'antigène) et respiratoires.
- La **protéine T** dont la fonction était inconnue jusqu'à récemment, en 2005, où Mora *et al.* (15) ont décrit des structures de type pili qui porteraient l'antigène T de Lancefield. Cette protéine a surtout servi de marqueur épidémiologique.

Tous ces éléments sont des constituants somatiques dont certains rendent compte en partie de la virulence du germe. Mais le SGA exprime beaucoup d'autres protéines associées à sa surface cellulaire, ainsi que de très nombreux produits extracellulaires expliquant sa virulence. Nous allons les détailler dans la partie suivante, intitulée « Facteurs de virulence ».

1.3. Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence correspondent aux structures, enzymes, toxines, et produits du métabolisme qui contribuent à l'expression du pouvoir pathogène de la bactérie. Bien que la pathogénicité de *Streptococcus pyogenes* ait été particulièrement étudiée, elle demeure encore loin d'être complètement élucidée. Un grand nombre de constituants somatiques et de substances extracellulaires diffusibles rendent compte de la virulence du germe, dont les principaux sont schématisés sur la *Figure 2.*

Nous allons développer dans cette partie les facteurs de virulence les plus étudiés, ainsi que leur rôle dans la pathogenèse de l'infection à SGA, qui sera davantage détaillée dans la partie « Physiopathologie ». La connaissance des facteurs de virulence d'une bactérie et de leurs implications dans la pathogenèse est primordiale pour tenter de trouver des cibles vaccinales, ou bien de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

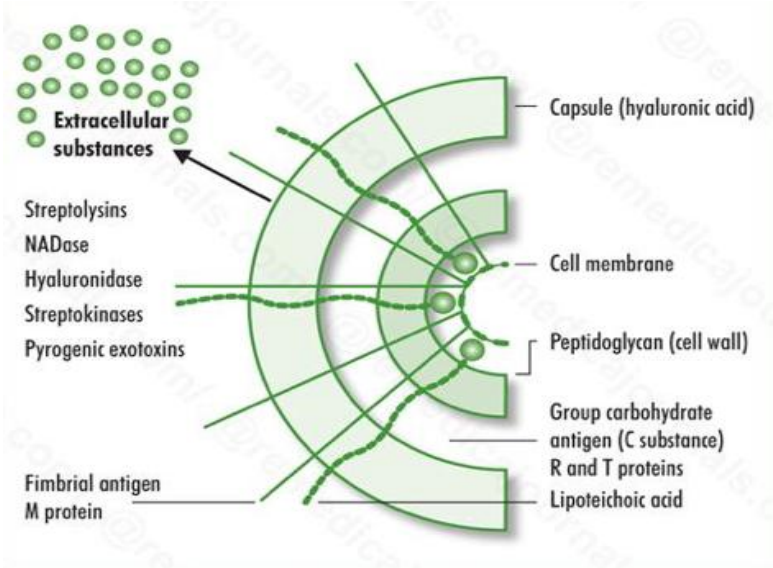


Figure 2 : Structure de la surface cellulaire de Streptococcus pyogenes et ses principaux facteurs de virulence (d'après Todar's Online Textbook of Bacteriology (16)).

1.3.1 Somatiques

1.3.1.1 Protéine M

La protéine M est le facteur de virulence de loin le plus étudié. Il s'agit d'une protéine fibrillaire implantée dans la membrane cytoplasmique du SGA par l'extrémité C-terminale, et qui possède une extrémité N-terminale hypervariable exposée à la surface cellulaire (*Figure 3*). Par ailleurs, cette protéine détient des propriétés antigéniques qui ont servi au typage sérologique (environ 80 sérotypes distincts identifiés) et pourraient être mises à profit pour le développement d'un vaccin. En effet, après une infection à SGA, l'hôte développe des anticorps protecteurs, spécifiques du type de la protéine M. Plusieurs vaccins ciblant cette protéine sont actuellement en cours développement (17).

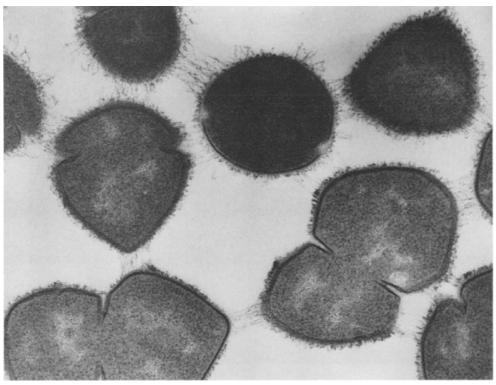
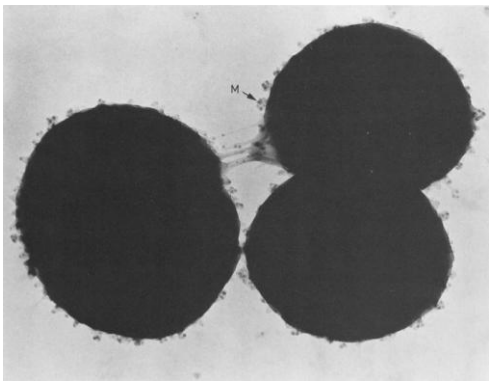
a)  **b)** 

Figure 3 : Photographies de SGA en microscopie électronique.

a) *Section ultra-fine de SGA en microscopie électronique exhibant les fibrilles de protéine M à la surface cellulaire (environ 50 nm). Les jonctions entre streptocoques laissent apercevoir les fibres de protéines M d'un coque interagissant avec celles des SGA attenants. Grossissement x 56.000.*

b) *Souches de SGA pré-traitées avec des anticorps anti-M spécifiques d'un type et identifiés par des anticorps anti-IgG marqués à la ferritine. Vu en microscopie électronique. Grossissement x 96.000 (Fischetti et al., 1989 (18)).*

La *Figure 4* schématise la structure protéique et la séquence du gène de la protéine M. Elle est constituée de deux chaines polypeptidiques de structure α-hélicoïdale enroulées entre elles à la façon d'une corde. La protéine est ancrée dans la membrane cellulaire, traverse le peptidoglycane, et s'exprime à la surface cellulaire.

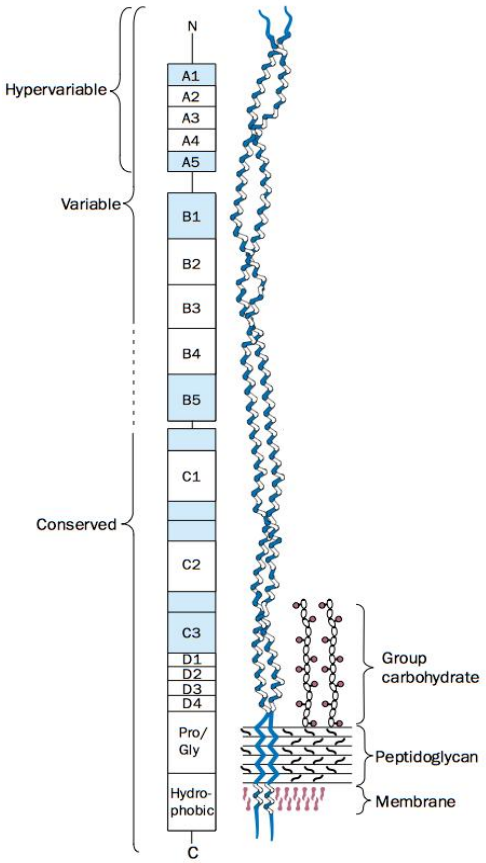


Figure 4 : Caractéristiques de la séquence complète de la protéine M6.

D'après Bisno et al. (19), adaptée de Fischetti et al. (18). Les blocs A, B, C et D désignent la localisation de séquences répétées, chacune différant par la taille et la séquence en acide aminés. Chacun de ces blocs a une fonction qui lui est propre. Les parties bleutées indiquent les zones dans lesquelles la séquence diverge de la séquence consensus principale. Les régions contenant des épitopes conservés, variables et hypervariables parmi des sérotypes M hétérologues sont indiquées.

Les différences antigéniques dans la région hypervariable de la protéine constituent la base de la classification sérologique de Lancefield. Laquelle a été remplacée plus récemment par une méthode de séquençage des résidus nucléotidiques N-terminaux du gène *emm* codant la protéine M.

La protéine M possède des propriétés anti-phagocytaires permettant à la bactérie d'échapper en partie aux défenses immunitaires de l'hôte. Chez un hôte non immunisé, la protéine M exprime son effet anti-phagocytaire en interférant avec l'opsonisation *via* la voie alternative du complément. Le facteur H ou le fibrinogène, en se fixant à la protéine M, empêchent l'opsonisation de la bactérie par le fragment C3b du complément et la reconnaissance par les cellules phagocytaires de l'organisme.

D'autres protéines de surface liées à la protéine M ont été identifiées. Bien que leur structure soit dans l'ensemble assez similaire à celle de la protéine M, ces protéines diffèrent par le type de répétition et leur capacité à interagir avec différentes protéines humaines. Les gènes codant ces protéines (*enn, mrp, fcrA, arp, protH*…) font partie de la superfamille des gènes *emm* (19). Un certain nombre de ces protéines M-like lient des IgG ou IgA et semblent coopérer avec la protéine M pour l'effet anti-phagocytaire. Une fonction notable des protéines de cette superfamille est leur capacité à fixer un éventail très large de protéines de l'hôte, notamment l'albumine, le fibrinogène, et la plasminogène.

1.3.1.2 Capsule

La capsule est composée d'acide hyaluronique, un polymère de haut poids moléculaire formé de résidus alternés de N-acétylglucosamine et acide glucuronique. Les souches de SGA ont un degré d'encapsulation très variable, et celles avec une production excessive forment des colonies d'aspect mucoïde sur milieu de culture gélosé. La production de la capsule en milieu de culture est maximale au début de la phase logarithmique de croissance. En 1981, Whitnack *et al.* ont montré que la capsule hyaluronique prévenait efficacement l'attachement du SGA à des macrophages de souris. Par ailleurs, l'augmentation de la capacité d'adhérence durant la transition entre la phase logarithmique de croissance et la phase stationnaire serait due à une décapsulation spontanée, *a priori* d'origine enzymatique (20). Le fait que la capsule interfère avec l'adhérence aux cellules épithéliales, pourrait être néfaste à la survie du SGA dans le pharynx puisque la réplication des microorganismes sur la muqueuse nécessite leur attachement à l'épithélium. Cela pourrait expliquer pourquoi les souches capsulées semblent plus souvent retrouvées dans les infections invasives. Whitnack *et al.* ont remarqué que le SGA pouvait synthétiser et détruire sa capsule rapidement. Ainsi, il est possible que les souches soient non capsulées durant la phase initiale de colonisation et d'invasion tissulaire, et forment leur capsule seulement en cas de rencontre d'un exsudat inflammatoire ou d'un tissu infiltré.

L'association entre encapsulation et résistance à la phagocytose a largement été démontrée. Comparée à une souche encapsulée, la même souche mutée non capsulée voit sa virulence diminuer d'un facteur 100 dans un modèle murin (21). Les souches de SGA riches en protéine M et capsule sont extrêmement virulentes chez l'Homme. Une étude épidémiologique de Johnson *et al.* en 1992 (22), montrait que seulement 3% des souches de SGA responsables de pharyngites non compliquées présentaient un aspect mucoïde. En revanche, 21% des souches responsables d'infections invasives sévères et 42% des souches isolées de cas de rhumatisme articulaire aigu étaient mucoïdes. D'autre part, le hyaluronate capsulaire étant chimiquement très proche de celui retrouvé dans le tissu conjonctif humain, la capsule ne possède qu'un faible pouvoir immunogène.

1.3.1.3 SpeB : cystéine protéase

Le gène *speB* code pour une cystéine protéase associée à la surface cellulaire et également sécrétée. Elle est exprimée par la plupart des souches de SGA. Le gène *speB* est hautement conservé dans l'espèce et retrouvé chez > 99% des souches, bien qu'il existe des différences considérables de niveaux d'expression de SpeB parmi les souches (23). L'expression et la fonction de cette protéine dans la pathogenèse varient en fonction du site et de l'étape de l'infection. Ainsi, elle est fortement exprimée au site tissulaire de l'infection dans les fasciites nécrosantes, alors qu'elle l'est peu dans le sang (24). SpeB est une protéase avec de nombreux substrats. Elle dégrade aussi bien des protéines de l'hôte : protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, vitronectine…), précurseurs de cytokines, immunoglobulines, peptides antimicrobiens ; que ses propres facteurs de virulence associés à la surface cellulaire ou extracellulaires, parmi lesquels : protéine M, superantigènes (SAgs), streptokinase, SIC et Sda1. La dégradation des protéines de l'hôte est nécessaire durant les premières étapes de l'infection, pour promouvoir la diffusion tissulaire et l'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte, alors qu'aux stades ultérieurs et durant l'infection systémique, la sous-régulation de SpeB permet à la bactérie de disposer de ses facteurs de virulence, essentiels à sa survie dans un environnement hostile hyper inflammatoire. Aziz *et al.* (24) ont montré dans un modèle animal que le clone M1T1, disséminé mondialement et associé à un nombre accru d'infections invasives, perdait l'expression de SpeB pour passer d'une infection localisée à une infection invasive. Plusieurs études ont montré une relation inverse entre les niveaux d'expression de SpeB et la sévérité des infections à SGA de sérotype M1T1 (25).

1.3.1.4 Protéines liant la fibronectine (FnBPs)

Une revue de la littérature de Yamaguchi *et al.,* 2012 (26) est entièrement consacrée à ces facteurs de virulence pléiotropiques. Le SGA est généralement considéré comme un pathogène extracellulaire, mais il a été démontré que cette bactérie pouvait envahir les cellules épithéliales de l'hôte grâce à ses protéines liant la fibronectine (Fn). Actuellement au moins 11 FnBPs ont été identifiées chez *S. pyogenes*, de distribution dépendante du type M : protéine F1 (PrtF1)/SfbI, protéine F2 (PrtF2)/PFBP, FbaA, FbaB, SfbII/Serum opacity factor (SOF), SfbX, Fbp54, protéine M1, GAPDH/Plr, Shr et Scl1. La distribution variable de ces FnBPs au sein des souches de SGA pourrait expliquer, au moins en partie, les différences de présentations cliniques observées. Les noms complets et caractéristiques de ces différentes protéines sont résumés dans le *Tableau I*, adapté de Yamaguchi *et al.*

Tableau I : Protéines liant la fibronectine décrites pour Streptococcus pyogenes (26).

	Nom complet	*Caractéristiques*
PrtF1/SfbI	Protéine F1/*S. pyogenes* Fn-binding protein I	PrtF1/SfbI est composé d'une séquence signal, un domaine aromatique, une région riche en proline, un domaine fonctionnel en amont, des répétitions liant la Fn et un motif d'ancrage à la paroi cellulaire.
PrtF2/PFBP	Protéine F2/*S. pyogenes* Fn-binding protein	PrtF2/PFBP contient deux domaines liant la Fn dans la région C-terminale, dont l'une d'entre elle consiste en 3 répétitions liant la Fn et l'autre à un domaine non répété.
SOF/SfbII	Serum opacity factor/*S. pyogenes* Fn-binding protein II	SOF/SfbII est composé d'un domaine d'opacification N-terminal et d'une région de répétitions liant la Fn, il s'attache au fibrinogène et à la fibuline-1.
SfbX	*S. pyogenes* Fn-binding protein X	SfbX est codé immédiatement en aval de SOF/SfbII et contient des répétitions liant la Fn en C-terminal.
Fbp54	Fbp54	Fbp54 a un poids moléculaire de 54kDa, et une grande similarité avec les protéines liant la Fn (FnBPs) d'autres streptocoques.
FbaA	Fn-binding protein of group A streptococci type A	FbaA contient une séquence signal, une région variable α-hélicoïdale, des domaines de répétition et un motif d'ancrage à la paroi cellulaire. Le gène *fbaA* est régulé positivement par le gène *mga* .
FbaB	Fn-binding protein of group A streptococci type B	FbaB contient une séquence signal, des répétitions liant la Fn et un motif d'ancrage à la paroi cellulaire. Le gène *fbaA* est régulé par les gènes *msmR* , *prtF1/sfbI* et *prtF2/pfbp* .
Protéine M1	Protéine M1	La protéine M1 est composée de deux chaînes polypeptidiques formant une structure α-hélicoïdale surenroulée. Les chaînes sont constitutées de 4 régions de répétition et d'un motif d'ancrage à la paroi cellulaire.
Shr	Streptococcal haemoprotein receptor	Shr contient deux domaines proches de transporteurs pouvant lier la Fn et la laminine.
Scl1	Streptococcal collagen-like surface protein 1	Scl1 a été décrite comme une protéine streptococcique comparable au collagène, contenant une région variable, une région collagène-like et un domaine d'ancrage à la paroi cellulaire.
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	La protéine GAPDH, localisée dans le cytoplasme et à la surface de la bactérie, joue un rôle important dans la voie glycolytique et est essentielle à la croissance bactérienne.

La fibronectine est une glycoprotéine présente dans la matrice extracellulaire, qui joue un rôle clé dans l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire. Les protéines de surface bactérienne liées à la fibronectine forment un pont avec l'intégrine α5β1 entraînant le réarrangement du cytosquelette d'actine des cellules hôtes, et l'entrée du SGA dans la cellule.

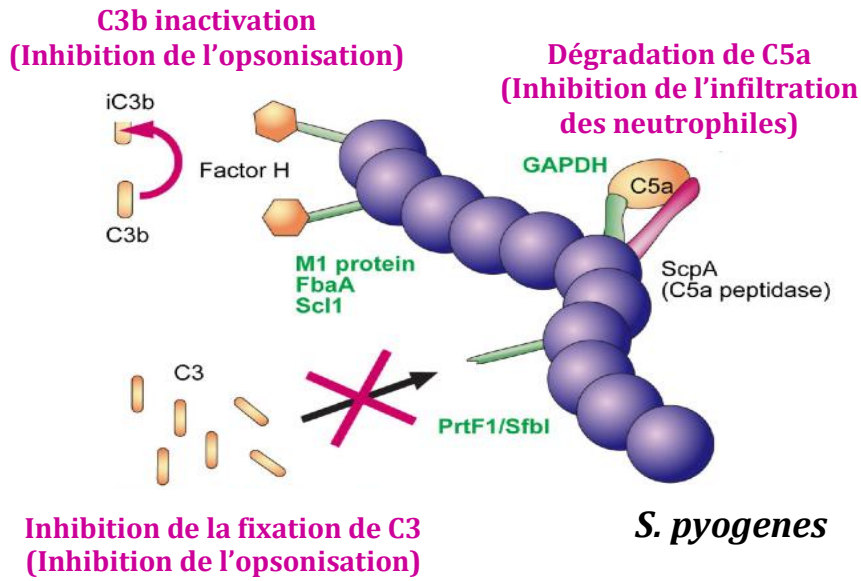


Figure 5 : Schéma de l'échappement à la réponse immunitaire innée de l'hôte par les protéines liant la fibronectine (d'après (26)).

La protéine M1, FbaA et Scl1 attachent le facteur H et inhibent l'opsonisation par C3b. PrtF1/SfbI empêche également le dépôt de C3. GAPDH attache C5a tandis que ScpA le dégrade.

En outre, certaines FnBPs, telles que la protéine M1, PrtF1/SfbI, FbaA, Scl1 et GAPDH, participent à l'échappement à la phagocytose en inhibant l'activité du complément, et ce, indépendamment de leur activité de liaison à la fibronectine (*Figure 5*).

Pour mémoire, la liaison à la fibronectine n'est pas une propriété communément attribuée aux protéines M. A ce jour, seules deux types de protéines, M1 et M3, ont été rapportées comme possédant cette activité de liaison à la Fn (27,28).

1.3.1.4 Streptococcal C5a Peptidase (SCP)

La C5a peptidase est une endopeptidase hautement spécifique exprimée à la surface cellulaire par toutes les souches de SGA. Elle interfère avec le système immunitaire de l'hôte en clivant et en inactivant le composé C5a du système du complément. Le C5a initie la réponse chimiotactique nécessaire au recrutement des polynucléaires au site de l'infection et conduit au recrutement des phagocytes. Le SCP diminue le recrutement des cellules de l'immunité innée et donc la phagocytose et l'inflammation (3).

1.3.2 Substances extracellulaires

1.3.2.1 Exotoxines pyrogènes

Les exotoxines pyrogènes streptococciques, ou Spe pour « *Streptococcal pyrogenic exotoxins* », constituent une famille de superantigènes bactériens impliqués dans la survenue du SCTS (29). Cette famille comprend au moins douze exotoxines différentes, à savoir : SpeA et SpeC, historiquement appelées toxines érythrogènes du fait de leur association avec la fièvre scarlatine, ainsi que SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, SSA (*streptococcal superantigen*), SMEZ et SMEZ-2 (*streptococcal mitogenic exotoxin Z*). Tous ces SAgs streptococciques sont codés par des gènes localisés au sein de bactériophages, excepté SpeG, SpeJ et SMEZ qui seraient chromosomiques, d'où la prévalence importante de ces gènes parmi toutes les souches de SGA (30). SpeB et SpeF (facteur mitogénique), bien qu'appartenant à la famille des exotoxines pyrogènes, n'auraient pas d'activité de SAg. Ils ont depuis été reclassés respectivement comme cystéine protéase et DNaseB (31).

Il existe donc un grand nombre de SAgs qui pourraient contribuer à la survenue d'un syndrome de choc streptococcique. Toutes ces toxines agissant comme des SAgs, elles peuvent interagir directement (sans transformation préalable) avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, portées par les cellules présentatrices d'antigène, et un nombre limité de régions Vβ des récepteurs des lymphocytes T (*Figure 6*, tirée de (19)) (31). Ceci conduit à l'activation massive et non spécifique des lymphocytes T, et à la libération d'une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFNγ et TNFα et β). Jusqu'à 20% des lymphocytes T naïfs circulants peuvent être activés par un seul type de SAg. La production

exagérée de cytokines est à l'origine des signes de choc : fièvre, rash, fuite capillaire puis chute de la pression sanguine.

Mais la réponse à ces SAgs varie selon les individus (32) : seul un faible nombre de patients infectés avec des souches capables d'initier un SCTS le développeront réellement. Ceci explique également les différents tableaux cliniques en cas d'infection de plusieurs individus par une même souche. Les facteurs de l'hôte en lien avec l'évolution de l'infection sont recherchés activement. Ainsi, Kotb *et al.* ont proposé que les variations alléliques des antigènes de classe II leucocytaires (ou molécules CMH-II) puissent contribuer à la différence de sévérité des infections invasives à SGA par leur capacité à réguler la réponse cytokinique déclenchée par les SAgs. Les patients présentant l'haplotype DRB1*1501/DQB1*0602, par exemple, semblent moins enclins à développer une infection sévère systémique (32). Une autre étude a mis en évidence que l'implication des SAgs dans la promotion d'une pharyngite ou d'une simple colonisation asymptomatique, dépendait de la susceptibilité génétique individuelle *via* l'expression de molécules du CMH-II réceptives à ces SAgs. La multiplicité des SAgs au sein des SGA pourrait ainsi être expliquée par la nécessité de surpasser la nature très polymorphe des molécules de CMH-II humaines, et d'échapper à l'immunité naturelle de l'hôte contre les SAgs (33).

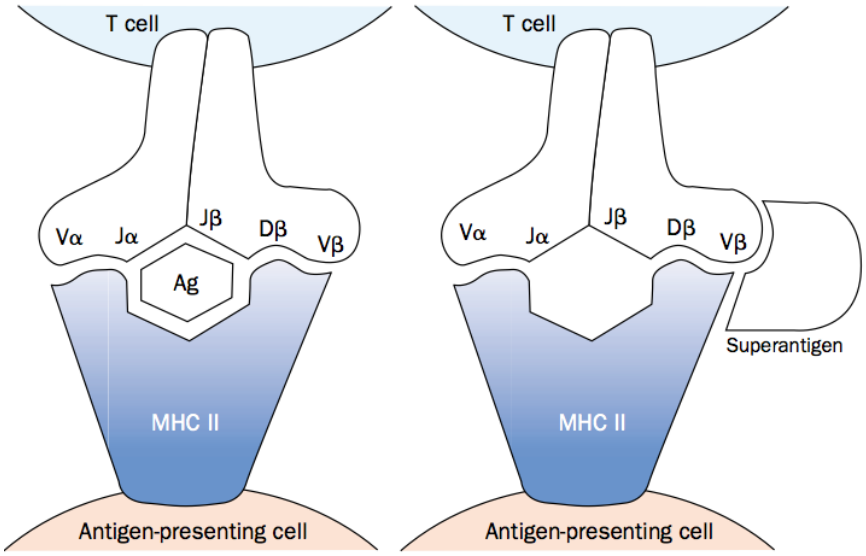


Figure 6 : Interaction d'un antigène et d'un superantigène avec la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T (d'après (19)).

L'activation excessive et non spécifique du lymphocyte T par le superantigène entraîne un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires.

1.3.2.2 Streptolysines

Le SGA élabore deux hémolysines distinctes :

- ***Streptolysine O (SLO) :***

La SLO, dont le nom vient de sa labilité en présence d'oxygène, est inhibée de façon réversible par l'oxygène et irréversible par le cholestérol. Elle appartient à une famille hautement conservée de cytolysines formant des pores dans les membranes contenant du cholestérol (34). En plus de ses effets sur les érythrocytes, la SLO a montré sa toxicité sur plusieurs autres cellules et organites cellulaires dont les polynucléaires, les plaquettes, les lysosomes… La SLO est produite par la plupart des souches de SGA (et également des streptocoques du groupe C et G) et est antigénique. Cette dernière caractéristique est mise à profit pour le diagnostic sérologique des infections à SGA afin d'affirmer l'origine streptococcique des complications tardives. La SLO a plusieurs rôles dans la pathogenèse des infections à SGA, incluant l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales, des polynucléaires neutrophiles et macrophages, l'échappement à la voie endosome-lysosome utilisée pour l'invasion des cellules hôtes.

- ***Streptolysine S (SLS) :***

La SLS est une hémolysine produite par le SGA lorsqu'il est en présence de sérum ou de plusieurs autres substances telles que sérum albumine, alpha-lipoprotéine, acide ribonucléique. Son activité hémolytique est inhibée par les lipoprotéines du sérum et d'autres phospholipides. La SLS, comme la SLO, a la capacité d'endommager les membranes des polynucléaires, plaquettes et organites cellulaires. Contrairement à la SLO, elle n'est pas inactivée par l'oxygène mais plutôt thermolabile, et non immunogène. La plupart des souches de SGA produisent les deux hémolysines, mais certaines souches peuvent n'en produire qu'une seule ou bien, très rarement, aucune des deux (19).

1.3.2.3 Streptokinases (Ska)

Les streptokinases sont des protéines sécrétées par le SGA. Elles sont associées aux infections invasives du fait de leur capacité à lyser les caillots de fibrine en catalysant la conversion du plasminogène en plasmine. La liaison du plasminogène à la surface du SGA peut se faire de deux façons, soit de façon directe *via* des protéines de la surface du SGA liant le plasminogène (protéine M-like liant le plasminogène (PAM/M53), protéine proche de PAM (Prp), enolase (Eno/SEN), GAPDH/Plr/SDH), soit de façon indirecte à travers la formation d'un complexe trimoléculaire (streptokinase-plasminogène-fibrinogène) fixé à la surface de la bactérie par des récepteurs du plasminogène ou du fibrinogène. Les inhibiteurs de la plasmine de l'hôte, dont l'α2-antiplasmine et l'α2-macroglobuline, sont incapables de réguler l'activité de la plasmine accumulée à la surface du SGA (35). Le plasminogène et la plasmine de l'hôte séquestrés à la surface du SGA sont utilisés comme facteur de virulence par la bactérie. Ils

initient la pénétration des tissus de l'hôte et sont essentiels à la dissémination *in vivo* de la bactérie (36).

1.3.2.4 Streptodornase D (Sda1)

En 2004, Brinkmann *et al.* (37) ont décrit une nouvelle propriété des polynucléaires : la production de NETs (« *Neutrophil extracellular traps* »). Les NETs sont des filaments extracellulaires de chromatine associés à des protéines nucléaires, cytoplasmiques et granulaires, issus des polynucléaires activés. Ils fonctionnent comme des pièges à micro-organismes capables de les tuer et de dégrader leurs facteurs de virulence, grâce à une concentration locale importante en composants antimicrobiens. La streptodornase D est une DNase codée par le gène *sda1,* et sécrétée par le SGA dans le milieu extracellulaire. Elle dégrade le réseau d'ADN des NETs et empêche la destruction de la bactérie par les polynucléaires au site de l'infection (38). La streptodornase D, codée par un bactériophage, a été identifiée dans le clone hyper virulent M1T1 (39).

1.3.2.5 Hyaluronidase

La hyaluronidase dégrade l'acide hyaluronique constituant la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs de l'hôte. Elle permet ainsi la propagation du SGA dans les tissus de l'hôte.

1.3.2.6 Inhibiteur du complément (SIC)

Le gène *sic* codant l'inhibiteur streptococcique de la lyse *via* le complément a été décrit pour la première fois en 1996 par Akesson *et al.* (40). Ce gène, variable, a été retrouvé uniquement dans des souches de sérotype M1. SIC est une protéine très polymorphe, sécrétée par le SGA. Elle interfère avec la formation du complexe d'attaque membranaire en inhibant l'interaction du complexe du complément C5b67 avec les membranes cellulaires de l'hôte (41).

1.4. Génome et transfert de gènes

Ferretti *et al*. ont séquencé le génome entier d'une souche de SGA *emm*1 en 1999 (42). Constitué d'environ 1,8 Mpb, il contiendrait 1752 gènes, avec plus de 40 gènes identifiés, supposés être impliqués dans la virulence (protéines codées prédites avec une localisation à la surface cellulaire ou une sécrétion extracellulaire). Les nombreux facteurs de virulence codés reflètent la façon dont le SGA s'est adapté pour devenir un pathogène strictement humain et au pouvoir pathogène varié. D'autres gènes ont été identifiés comme codant des protéines mimant certaines molécules de l'hôte et impliquées dans les syndromes post-streptococciques. Au sein du génome de la souche étudiée, la séquence génomique complète ou partielle de quatre bactériophages différents a été retrouvée, chacun contenant des gènes codant des protéines de

type superantigènes inconnues jusque-là. Ces gènes associés au prophage codaient au moins six facteurs de virulence potentiels, soulignant l'importance des bactériophages dans le transfert de gènes horizontal et un mécanisme possible pour la génération de nouvelles souches avec un potentiel pathogène accru.

Les gènes codant les différents facteurs de virulence sont localisés au hasard à travers le chromosome et ne sont pas groupés en îlot de pathogénicité, à l'exception du groupe de facteurs associés à la virulence du SGA de la région *emm*. Cette région inclut plusieurs des facteurs de virulence les mieux étudiés, associés à des éléments de régulation de leur expression tel que le régulon *Mga* (*Multigen activator*). Certains auteurs ont proposé que cette région constitue un îlot de pathogénicité (43), mais elle aurait une organisation différente des régions de virulence plus étudiées chez d'autres bactéries (notamment *E.coli*).

Plusieurs facteurs de virulence du SGA sont génétiquement co-régulés et leur gènes localisés au sein d'une même région, le régulon Mga (autrefois appelé également mry et virR). Le gène *mga* se situe juste en amont de la région *emm* et code un activateur transcriptionnel des gènes *emm* et *emm*-like présents au sein du régulon. Le gène *mga* régule ainsi l'expression de molécules associées à la surface du SGA et de molécules sécrétées essentielles à la colonisation tissulaire et au débordement de la réponse immunitaire de l'hôte. D'après Hollingshead *et al.* (44), plus de 20 gènes ont été identifiés au sein de la superfamille des gènes *emm.* La superfamille comprend le gène *emm,* qui code la protéine M et est utilisé pour le typage des souches, ainsi que les gènes *emm*-like. Les gènes *emm* et *emm*-like occupent une région de 3 à 6 kb entre les gènes *mga* et *scpA*. Une partie des gènes régulés par Mga codent : des adhésines et invasines, telles que la protéine M (*emm*), une protéine streptococcique collagen-like (*scl1*/*sclA*) et le facteur d'opacité du sérum (*sof*); des facteurs d'échappement à la réponse immunitaire, tels que la protéine M (*emm*) et les protéines M-like liant des immunoglobulines (*mrp*, *arp* et *enn*), la C5a peptidase (*scpA*) et l'inhibiteur du complément (*sic*). L'expression du régulon Mga est maximale durant la phase exponentielle de croissance, suggérant que les produits de régulation de Mga sont nécessaires durant la période de croissance accélérée et associés à l'entrée du SGA dans les tissus (45). Bien que toutes les souches de SGA possèdent le régulon Mga, leur profil génétique varie entre les différents sérotypes de SGA en fonction des gènes présents au sein du régulon. La *Figure 7* schématise la composition génique du régulon Mga et les profils correspondants. Ce schéma s'inspire des premières descriptions faites par Bessen *et al.* en 1996 (46) et est adapté de celui réalisé par Courtney *et al.* (47). Cinq profils différents ont été décrits de A à E en fonction de l'organisation du régulon Mga. Les profils A-C sont principalement associés à des infections pharyngées tandis que le profil D est plutôt associé à des infections cutanées. Le profil E a été mis en évidence aussi bien dans des infections pharyngées que cutanées.

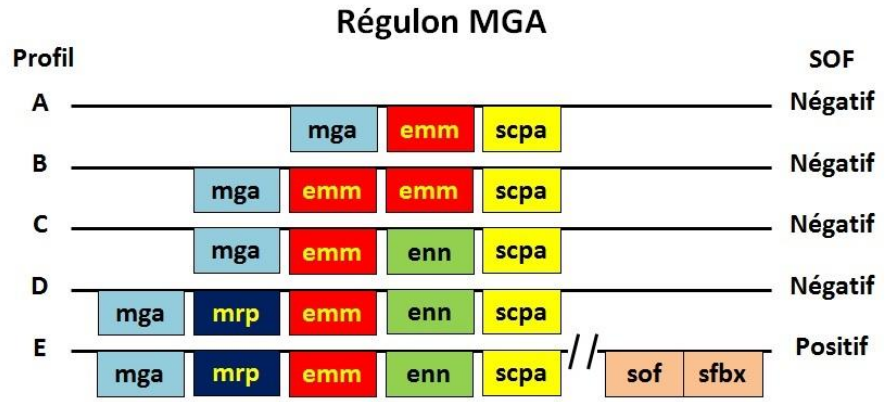


Figure 7 : Différents profils du régulon Mga, un activateur transcriptionnel de plusieurs gènes de virulence du SGA (adapté de (47)).

Beres *et al.* ont comparé le génome complet de 12 souches de SGA exprimant des protéines M différentes (48). Ils ont montré qu'environ 10% des gènes de chaque souche étaient présents de façon variable sur des éléments génétiques exogènes. La *Figure 8* illustre la variation considérable autant dans le contenu en prophages que dans le profil des facteurs de virulence associés aux prophages parmi les souches de SGA d'un même type M. De la même façon, plusieurs des génomes de SGA étudiés contiennent de larges segments d'ADN exogènes (étrangers à la souche en question), qui ne sont pas des prophages, et ont été acquis par transfert latéral de gènes (ou transfert horizontal). Ce sont les ICEs ou *Integrated conjugative elements*, des éléments intégrés au génome bactérien par conjugaison. La conjugaison, *via* un plasmide, et la transduction, *via* un bactériophage, sont deux mécanismes de transferts horizontaux des gènes, à l'origine d'une grande diversité génétique des microorganismes.

Ces évènements génétiques sont notamment à l'origine de l'émergence d'un clone de SGA de sérotype M1T1 de diffusion mondiale (49). Au milieu des années 1980, la fréquence et la sévérité des infections invasives causées par le sérotype M1 augmentent soudainement : cas de septicémies, SCTS et surtout fasciites nécrosantes (50). À l'époque, le phénomène moléculaire associé à ce changement de phénotype est inconnu. Il faudra attendre 2005 et la description par Sumby *et al.* (51) du clone M1T1 comme ayant acquis des facteurs de virulence extracellulaires encodés par un bactériophage : la streptodornase D (*Sda1*) et l'exotoxine de type A (*SpeA*). L'acquisition de ces gènes pourrait expliquer l'augmentation de la dissémination et du potentiel de virulence de ce clone. D'autre part, Cole *et al.* ont montré qu'en plus de l'acquisition d'un bactériophage, le clone M1T1 avait subi des mutations spontanées au sein du gène codant l'opéron *CovRS* (39). Ces mutations sont responsables d'une importante régulation transcriptionnelle positive de multiples gènes associés à la virulence du SGA et codant : la capsule d'acide hyaluronique, la streptolysine O (SLO), l'inhibiteur streptococcique du

complément (SIC), la NAD glycohydrolase, la protéase de l'interleukine 8 (IL-8) SpyCEP ou ScpC et la DNAse Sda1. Actuellement, le sérotype M1 est le plus fréquemment identifié que ce soit parmi les infections non invasives (pharyngites), ou parmi les infections invasives dans les pays industrialisés (52,53).

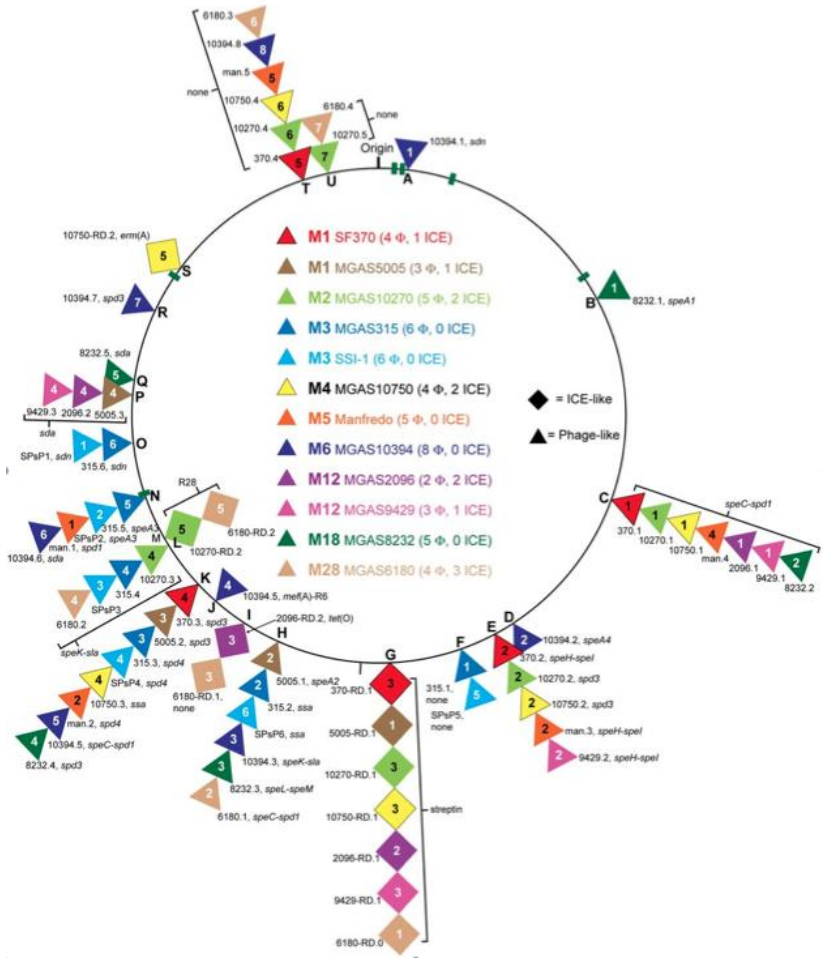


Figure 8 : Métagénome comparé de plusieurs SGA de type M différents et des éléments exogènes identifiés (48).

D'après Beres et al., cette figure illustre les loci d'intégration des phages (triangles) et ICEs (carrés) au sein du chromosome bactérien. Les prophages et ICEs sont numérotés comme ils se produisent dans le sens horaire autour du chromosome de base. Chaque site d'intégration est désigné par une lettre, suivant l'ordre alphabétique dans le sens horaire d'apparition sur le chromosome de base. La désignation des gènes est faite comme suit : 1) Toxines pyrogènes superantigéniques sécrétées : speA, speC, speH, speI, speK, speL, speM, Ssa ; 2) DNAses sécrétées : sda, sdn, spd1, spd3, spd4 ; 3) Phospholipase sécrétée : sla ; 4) Résistance antimicrobienne : erm(A), mef(A), tet(O) ; 5) Adhésines de la surface cellulaire : R6 et R28 ; 6) Aucune, ces éléments génétiques ne portent pas de gène de virulence connu ou évident.

Nous retiendrons de ce chapitre que le contenu génique au sein de l'espèce et la diversité allélique présente dans le métagénome d'une souche de SGA est vaste, et peut expliquer, en partie, les importantes différences concernant le type de maladie et le comportement épidémique des souches.

2. Marqueurs épidémiologiques et typage

Le typage des souches est essentiel pour comprendre l'épidémiologie des infections bactériennes à *Streptococcus pyogenes,* et contrôler leur transmission dans la communauté comme à l'hôpital. L'objectif du typage est de montrer que des souches de la même espèce bactérienne reliées épidémiologiquement ont des caractères communs différents de ceux de souches non reliées. Le typage permet de détecter les voies et la source probable d'une infection, de connaître les souches épidémiques et endémiques, ainsi que de prévenir la transmission du germe entre patients et/ou avec le personnel soignant.

Plusieurs méthodes sont utilisables, réalisant un typage plus ou moins fin des souches. Classiquement, on distingue les méthodes phénotypiques, étudiant les propriétés exprimées par les bactéries (telles que : résistance aux antibiotiques, caractéristiques biochimiques, sérotypie…), des méthodes génotypiques concernant l'analyse du génome bactérien. Le typage sérologique des SGA a été décrit initialement par Lancefield (54) en 1928 et Griffith (55) en 1934. Il se base sur la spécificité antigénique de protéines (M, T, SOF) exprimées à la surface des bactéries. Aujourd'hui le typage moléculaire de la protéine M, ou génotype *emm*, a largement supplanté les techniques sérologiques. Nous allons décrire le principe ainsi que les avantages et limites des différentes méthodes de typage les plus utilisées pour le SGA.

2.1 Méthodes phénotypiques

2.1.1 Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques est généralement un des premiers marqueurs utilisé. Elle constitue un signe d'appel permettant de repérer le caractère épidémique de souches particulières. Ce marqueur épidémiologique est applicable à toutes les souches, quelle que soit la méthode utilisée (par diffusion, ou par dilution). C'est une méthode peu coûteuse et normalement assez bien standardisée (d'après les consignes du CA-SFM). En revanche son intérêt est limité, car c'est une méthode peu discriminante pour les espèces très sensibles comme le SGA.

2.1.2 Biotype

Le biotype résulte de l'étude des caractères métaboliques des souches de SGA. Mise au point par Bouvet *et al.* en 1994 (56), l'intérêt de cette technique réside dans sa rapidité d'exécution par rapport aux autres techniques de typage. Elle peut être intéressante à mettre en œuvre pour une caractérisation préliminaire rapide (en 24 heures) des souches isolées chez un patient donné ou lors d'épidémies. Il s'agit d'une méthode de typage simple et fiable, réalisée grâce à une galerie d'identification rapide commercialisée. Bouvet *et al.* ont mis en évidence dix

associations différentes de caractéristiques biochimiques désignées « biotypes » et numérotées de 1 à 10. Les caractéristiques des dix biotypes sont résumées dans le *Tableau II*.

Tableau II : Biotypes de Streptococcus pyogenes et caractéristiques biochimiques les définissant (d'après Bouvet* et al. *(56)).

Characteristic	Result by type									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Acidification[a] of:										
Mannitol	−	−	−	−	−	+	+	−	−	−
Cyclodextrin	+	+	−	−	−	−	−	−	−	+
Glycogen	+	+	−	−	−	−	−	+	−	+
Pullulan	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+
Methyl-β-D-glucopyranoside	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−
Production of β-glucuronidase[a]	−	+	−	−	+	−	+	−	+	+

Il existe une corrélation étroite entre biotypes et sérotypes parmi les souches pathogènes étudiées. D'après cette étude, chaque sérotype M appartenait à un seul biotype, tandis que chaque biotype correspondait à plusieurs types M. Par exemple, les types M1, M28, et M4 correspondent au biotype 1, les types M3 et M12 au biotype 3. Cette association entre biotype et sérotype ne semble pas être due à une relation métabolique entre les enzymes impliquées dans la définition biotypique et les épitopes de la protéine M. En effet, il a été largement montré que la diversité antigénique de la protéine M est associée à la séquence et aux variations polypeptidiques de régions variables. Les associations restreintes entre des caractéristiques phénotypiques indépendantes au sein d'une même espèce pourraient être expliquées par plusieurs mécanismes. Un de ces mécanismes pourrait être un lien génétique entre les gènes correspondants. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le nombre de gènes qui pourraient être impliqués dans le biotype.

2.1.3 Typage sérologique

Le typage sérologique des souches de SGA est soumis à plusieurs difficultés techniques : la production d'antisérums avec un titre élevé d'anticorps spécifiques d'un type ; l'absorption de ces antisérums afin d'éliminer les réactions croisées avec des anticorps hétérologues ; et la préparation de suspensions adaptées de micro-organismes pour l'agglutination sur lame (57). De ce fait, ces techniques, très lourdes à mettre en œuvre et coûteuses, sont réservées à un nombre limité de laboratoires spécialisés. Nous verrons plus loin que l'avènement des techniques moléculaires, avec notamment le typage du gène *emm*, a permis de démocratiser le typage des souches de SGA, technique largement utilisée aujourd'hui. En revanche il est nécessaire de rappeler le principe de ces méthodes sérologiques car beaucoup d'études menées sur le SGA font référence à ces méthodes historiques. Et malgré les difficultés techniques de ces méthodes, elles gardent encore à l'heure actuelle un intérêt dans le typage des souches de SGA.

Ce sont des marqueurs additionnels qui peuvent permettre de discriminer des clones distincts appartenant au même type M/*emm*.

2.1.3.1 Protéine M

Le typage de la protéine M est resté la méthode la plus utilisée pour la caractérisation des SGA tout au long du 20ème siècle. L'identification sérologique de la protéine M constitue la première méthode de typage de *Streptococcus pyogenes* à avoir été développée. Plus tard, des tests sérologiques supplémentaires ont été mis au point afin d'affiner le typage des souches : sérotypage de la protéine T et détection d'anticorps anti-facteur d'opacité sérologique (SOF).

Le choix de la protéine M comme principal marqueur du typage s'explique d'une part, par le fait qu'elle constitue un important facteur de virulence du SGA, et d'autre part, car elle entraîne la production d'anticorps spécifiques du type conférant une immunité protectrice durable de l'hôte. Le typage des souches d'après leur protéine M est d'autant plus intéressant qu'il s'agit de la principale cible vaccinale explorée actuellement. L'étude des types M rencontrés dans une région géographique donnée permettrait de choisir les types les plus prévalents à inclure dans le futur vaccin, à l'instar des vaccins anti-pneumococciques.

Le typage sérologique de la protéine M repose sur une réaction antigène-anticorps entre le microorganisme et des antisérums spécifiques de type M. Autrefois réalisée en tubes, la réaction antigène-anticorps est aujourd'hui effectuée par immunodiffusion, ou technique d'Ouchterlony. Cette méthode de typage nécessite de disposer d'antisérums M non disponibles dans le commerce et difficiles à préparer. Seuls six centres de références internationaux du streptocoque réalisent la fabrication de ces antisérums. Notons qu'en règle générale, une souche de SGA n'exprime qu'un seul antigène M mais des exceptions existent, entraînant des difficultés de typage. Le typage sérologique de la protéine M a permis d'identifier 86 types différents de protéine M, officiellement classés grâce à cette méthode (58).

2.1.3.2 Protéine T

Comme évoqué précédemment, la protéine T a longtemps été considérée comme un simple marqueur utile au typage des souches de SGA mais n'appartenant pas à la longue liste des facteurs de virulence de cette bactérie. Jusqu'en 2005, où Mora *et al.* (15) identifient des structures à type de pili portant les antigènes T. De plus, ils ont montré dans un modèle animal que des recombinants de protéines de ces pili entraînaient une immunisation avec un niveau de protection comparable à celui conféré par une immunisation par des protéines M (candidat vaccin le plus prometteur jusqu'à maintenant). Ainsi, les protéines composant les pili du SGA sont des antigènes protecteurs et pourraient constituer des candidats précieux à inclure dans un vaccin. D'autant que les vaccins en cours de développement sont basés sur la protéine M, qui

présente plus de 120 types différents, et très peu de protection croisée entre les types, tandis qu'il n'y a que 25 types T différents décrits (59). Il serait donc possible d'obtenir une couverture des souches plus large avec moins d'antigènes en utilisant ces protéines.

Revenons à la protéine T en tant que marqueur de typage sérologique. Elle tire son nom de sa résistance à la digestion enzymatique par la trypsine et la pepsine (contrairement à la protéine M qui y est sensible). Il faut savoir, qu'une souche de SGA peut posséder un ou plusieurs antigènes T, et que le même profil d'antigène T peut être retrouvé chez plusieurs types M/*emm* différents. Le typage T est donc une méthode moins spécifique que le typage M/*emm*. Il existe toutefois une association entre le profil T et les types M/*emm* spécifiques, un résumé de ces associations a été publié par Johnson *et al.* en 2006 (58). Le typage T est effectué en observant la réaction antigène-anticorps avec des antisérums de type T spécifiques (Moody *et al.,* 1965 (60)). Les antisérums spécifiques de type T sont plus faciles à se procurer puisque, contrairement aux antisérums de type M, certains sont commercialisés (SevaPharma, Prague, République Tchèque ou Denka Seiken, Tokyo, Japon). Le typage T permet, en association avec le typage M, de préciser le type d'une souche par la mise en évidence de différences entre des clones distincts possédant le même type de protéine M.

2.1.3.3 Facteur d'Opacité Sérologique (SOF)

Le facteur d'opacité sérologique (SOF) est une enzyme, apoprotéinase, exprimée par 40-50% des souches de *Streptococcus pyogenes*. La production de ce facteur d'opacité est corrélée au type M/*emm* des souches (61). Certains types M sont connus pour être positifs pour le SOF (comme *emm*1) et d'autres sont habituellement négatifs. Le facteur d'opacité entraîne une augmentation d'opacité du sérum de mammifères. La réaction, initialement décrite par l'équipe australienne de Rudd *et al.* en 1938 (57), est appelée réaction d'opacité sérologique (SOR) et l'enzyme responsable, le facteur d'opacité sérologique, codée par le gène *sof*. Le SOF est une protéine de 110 kDa présente sur la surface cellulaire des SGA. Elle est bi-fonctionnelle, comprend un domaine C-terminal se liant à la fibronectine, et un domaine N-terminal portant l'activité enzymatique. La réaction d'opacité du sérum s'explique par l'activité de l'enzyme, une apoprotéinase, qui dégrade l'apolipoprotéine A1 des lipoprotéines HDL les rendant insolubles, d'où l'apparition d'une opalescence du sérum (62). C'est un facteur de virulence de mécanisme encore peu connu, mais il jouerait un rôle dans la capacité d'invasion cellulaire du SGA. Timmer *et al.* (63) ont montré que des mutants SOF(-) de même type M perdaient leur capacité d'invasion des cellules épithéliales pharyngées (HEp-2). D'autre part, ils ont montré que le domaine enzymatique N-terminal, en plus de son activité d'opacification du sérum, possédait des propriétés pro-invasives distinctes du domaine de liaison à la fibronectine.

La détermination de la production du SOF par une souche de SGA est une technique assez simple à mettre en œuvre qui garde encore aujourd'hui un intérêt pour :

- La détermination efficace et moins onéreuse du type *emm* dans des situations nécessitant une identification du type *emm* à large échelle. Des souches avec un profil T, une réaction d'opacité (SOF +/-) et un profil électrophorétique de restriction enzymatique d'amplicons *emm* communs peuvent être considérées comme identiques, prédisant un même type *emm* ;
- Valider l'exactitude du résultat d'un typage *emm* (cohérence entre type M/*emm*, profil T et production SOF) ;
- La présence ou l'absence de SOF/*sof* indique une différence fondamentale dans la structure de la protéine M ainsi que dans la composition et l'arrangement des gènes au niveau du locus *mga*. Ces deux différences pourraient avoir une importante signification biologique, bien qu'encore non définie ;
- Enfin, le profil T et SOF combinés avec la connaissance du type M/*emm* fournit un lien important avec les études publiées depuis des décennies concernant les recherches sur l'épidémiologie du SGA, quand les méthodes sérologiques étaient les seuls outils disponibles pour la classification des souches (58).

Outre la mesure de la production du facteur d'opacité, une autre technique pouvait servir au typage. Widdowson *et al.* ont mis en évidence dès 1970 la spécificité sérologique du facteur d'opacité et le fait qu'il corresponde, à quelques exceptions près, au type M des streptocoques qui le produisent (64). On type le facteur d'opacité des souches SOF(+) par neutralisation de la réaction d'opacité à l'aide d'antisérums anti-OF spécifiques. Cette méthode est beaucoup moins accessible, principalement à cause de la nécessité de disposer d'antisérums anti-OF spécifiques, mais s'est révélée très intéressante pour aider au typage de souches de SGA. Les types SOF(+) sont souvent ceux pour lesquels il est difficile de produire des sérums anti-M corrects, et étaient donc difficilement typables avant la mise au point de la méthode de typage moléculaire de la protéine M. D'autre part, le typage du SOF a pu aider à vérifier l'exactitude des résultats de précipitations M. A l'heure actuelle cette méthode de typage est devenue obsolète.

2.2 Méthodes génotypiques - Typage moléculaire

2.2.1 Typage emm

Le typage moléculaire de la protéine M consiste à étudier la séquence du gène la codant : le gène *emm*. Cette méthode de typage, développée à partir des années 90, constitue une alternative au sérotypage pour l'identification du type de la protéine M. Le génotype *emm*, est obtenu par séquençage de la partie 5' hypervariable du gène *emm* après amplification par PCR.

C'est la technique de référence actuelle pour le typage des souches de SGA. Bien que la technique soit encore coûteuse, Neal *et al.* (65) ont montré, grâce à un contrôle de qualité comparant le typage *emm* de plusieurs souches dans différents laboratoires participants, que la méthode permettait d'obtenir une excellente capacité de typage (97% des souches typées) ainsi qu'une excellente concordance entre laboratoires (98%).

L'analyse moléculaire de ce gène permet de classer un nombre sans cesse croissant de types *emm*. Il a également permis de classer un grand nombre de souches pour lesquelles il n'existait pas d'antisérums M classiques. Le typage *emm* est donc un outil plus spécifique. A l'heure actuelle, plus de 160 types *emm* différents ont été identifiés dont 124 types réellement officialisés par le « *Centers for Disease Control and Prevention »* (CDC) d'Atlanta (66), dont la liste est disponible et régulièrement mise à jour sur leur site internet (67). La simplification du typage de la protéine M par la mise au point de techniques moléculaires l'a rendu accessible à tous les laboratoires possédant une capacité de séquençage ADN. Cette technique offre ainsi à de nombreux laboratoires la possibilité de participer au typage des souches de SGA. Du fait d'un nombre important de laboratoires prenant part actuellement au typage *emm*, il a été nécessaire d'établir une procédure et une nomenclature systématisées pour la validation des nouveaux types de séquences *emm* (68). Le type *emm* correspond au type M (par exemple, M1 = *emm*1) lorsque la souche appartient à l'un des types M reconnus à l'échelle internationale. Les nouveaux types *emm* identifiés, avant d'être officiellement acceptés par tous les centres de référence (six centres internationaux de référence présents au Canada, Nouvelle-Zélande, République Tchèque, Royaume-Uni, États-Unis), sont d'abord désignés « st » (*sequence type*) constituant des génotypes provisoires.

La méthode de typage *emm,* mise au point par Beall *et al.* en 1996 (69), est actuellement la méthode de référence. Les amorces à utiliser sont standardisées pour que tous les laboratoires réalisant le typage comparent exactement la même séquence du gène *emm*. Une base de données internationale et un outil BLAST sont accessibles sur le site du CDC (http://www.cdc.gov/streplab/strepblast.html). Ils permettent de comparer la séquence obtenue pour une souche à typer avec les séquences de souches de référence (toutes validées par les centres de référence). La définition du type de la séquence *emm* est basée sur l'identité de quelques 160 bases de la partie 5'-terminale de la portion hypervariable du gène *emm*. L'homologie entre les deux séquences doit être d'au moins 95% pour que le type *emm* soit accepté. La plupart des souches de sérotypes différents montrent une homologie < 80%.

Les souches de certains types de protéine M sont associées à des présentations cliniques particulières. Par exemple, la résurgence du rhumatisme articulaire aigu aux États-Unis dans les années 1980 était fortement liée à M18. Les souches de type M1 et M3 ont souvent été isolées, bien que non exclusivement, de patients avec des infections invasives sévères et associées à une

mortalité accrue (70). Ainsi, le typage *emm* des souches peut permettre, au moins en partie, d'identifier des souches plus à risque de complications.

2.2.2 Multilocus sequence typing (MLST)

Cette méthode de typage a été mise au point par Enright *et al.* en 2001 pour *Streptococcus pyogenes* (71). La technique MLST est utilisée pour d'autres espèces bactériennes en amplifiant des gènes différents. Pour le SGA, la méthode consiste à amplifier par PCR puis à séquencer un fragment interne (450-500 pb) de 7 gènes de ménage codant : une glucose kinase (*gki*), une protéine de transport de la glutamine (*gtr*), une glutamate racemase (*murI*), une protéine de réparation des mésappariements de l'ADN (*mutS*), une transketolase (*recP*), une xanthine phosphoribosyl transferase (*xpt*) et une acetyl coenzyme A acetyltransferase (*yqiL*). La *Figure 9* schématise le principe de la MLST. Pour chaque locus, un numéro d'allèle distinct est attribué à chaque séquence différente, et pour chaque isolat, les allèles de chacun des sept loci pris dans l'ordre alphabétique (*gki, gtr, murI, mutS, recP, xpt*, et *yqiL)* définissent un profil allélique correspondant à une série de sept chiffres. Chaque profil allélique différent est désigné par un nombre différent de ST. Les isolats ayant un profil allélique identique se voient attribuer le même type de séquence ST (pour « *sequence type* »). Une base de donnée complète des allèles, séquences alléliques, et STs est mise à jour sur le site internet : http://spyogenes.mlst.net/.

La technique MLST est une technique permettant d'explorer les cas groupés. Le clone hypervirulent M1T1 correspond à un ST28.

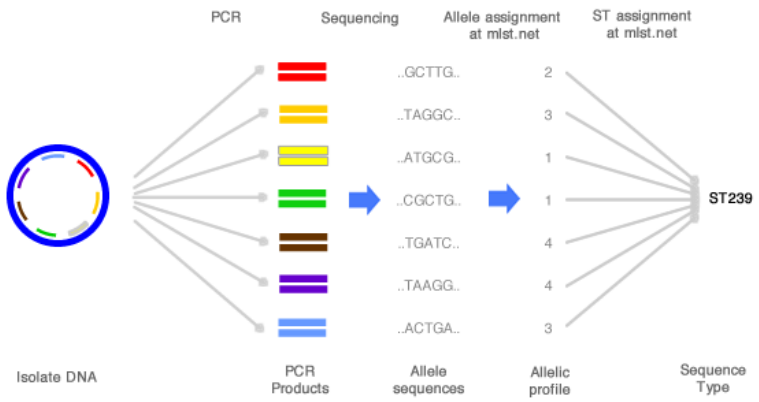


Figure 9 : Principe d'attribution d'une « sequence type » (ST) par la technique de MLST.
(http://beta.mlst.net/Instructions/default.html)

2.2.3 Électrophorèse en champ pulsé (PFGE)

L'électrophorèse en champ pulsé (« *Pulsed-field gel electrophoresis* ») est une autre méthode de typage des souches, plus discriminante que la méthode de MLST car elle étudie des différences portant sur le génome entier. Cette méthode est utilisée en cas de suspicion de cas groupés. Elle réalise un sous-typage moléculaire permettant de mettre en évidence une clonalité

éventuelle entre plusieurs souches. Le principe du PFGE repose sur une migration par électrophorèse en champ pulsé d'ADN génomique digéré par un endonucléase, *SmaI*, pour le SGA (*Figure 10*). L'existence de pulsotypes aux profils différents au sein d'un même génotype *emm*, illustre la présence de clones différents. L'interprétation des profils de restriction obtenus est réalisée en fonction de critères définis par Tenover *et al.* en 1995 (72). Les isolats qui diffèrent de seulement 1 à 6 bandes par rapport à une souche de référence courante se voient attribuer un le même type. Mais si les isolats diffèrent chacun de plus de 6 bandes par rapport au sous-type 1 de référence, ils sont considérés comme non liés et se voient assigner un type PFGE différent.

L'identité des pulsotypes constitue un critère important en faveur de l'origine clonale de souches liées épidémiologiquement. Cependant, les pulsotypes des souches de génotype *emm*1 présentent habituellement une faible variabilité, d'où la nécessité de recourir à d'autres techniques notamment le séquençage du gène *sic* (détaillé plus loin).

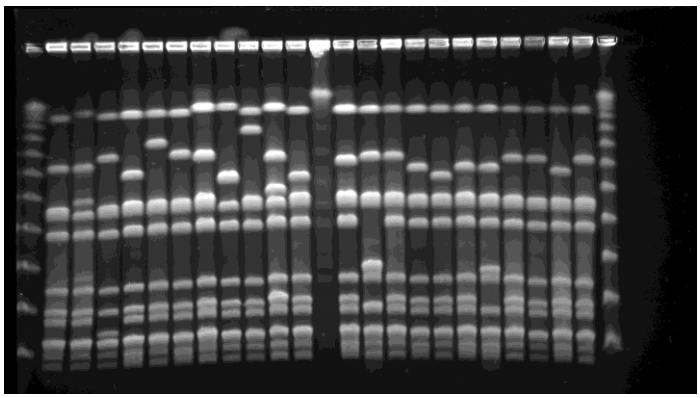


***Figure 10 : Image d'un gel montrant des profils d'électrophorèse en champ pulsé (pulsotypes) obtenus après digestion de l'ADN de souches de SGA par l'enzyme de restriction SmaI* (image empruntée au site du CNR-Strep).**

2.2.4 Typage sic

Musser *et al.* (49) ont montré que la plupart des cas d'infections à SGA étaient dus à un clone de sérotype M1/*emm*1, responsable du tiers des infections invasives en France (73). Or les souches de SGA de type *emm*1 appartenant à ce clone sont impossibles à sous-typer par les techniques classiques d'analyse de l'ADN (électrophorèse en champ pulsé, MLST…), pas assez spécifiques. Hoe *et al.* (74) ont montré que la technique de séquençage du gène *sic,* codant l'inhibiteur streptococcique du complément exclusivement codé par les souches *emm*1, était la plus efficace pour différencier ces souches entre elles. Plusieurs études moléculaires comparant des souches *emm*1 entre elles, ont mis en évidence l'hypervariabilité du gène *sic* au sein de ces souches (75,76). Les variations du gène *sic* sont à l'origine de changements structuraux de la protéine Sic, probablement orientés par la sélection naturelle.

La méthode proposée par Hoe *et al.,* consiste à amplifier par PCR le gène *sic* puis à le séquencer, et comparer la séquence obtenue à une base de donnée constituée de quelques 250 allèles distincts.

3. Réservoir et Transmission

Le réservoir de *Streptococcus pyogenes* est strictement humain. Il peut coloniser l'épithélium pharyngé, où il est principalement retrouvé, la peau ou les muqueuses (génitale, digestive). La transmission du SGA est essentiellement interhumaine par voie aérienne, *via* les gouttelettes de Pflügge, ou par contact direct à partir d'une personne infectée ou porteuse asymptomatique. Les cas de transmission semblent importants dans l'entourage de patients atteints de pharyngites ou de lésions cutanées, mais également entre patients et soignants à l'hôpital. Factor *et al.,* en recherchant les facteurs de risque associés à l'acquisition d'une infection invasive à SGA communautaire chez les adultes, ont montré d'une part l'implication de facteurs de l'hôte (tels que diabète, immunodépression…) déjà largement décrits, mais également celle de facteurs environnementaux (77). La taille du foyer et la présence dans le foyer d'un enfant d'âge scolaire avec mal de gorge étaient associés à une augmentation du risque de contracter une infection invasive à SGA. Ces facteurs environnementaux soulignent l'importance de la transmission entre personnes du SGA. Plusieurs études suggèrent que les infections parmi les enfants pourraient représenter un réservoir important pour les infections chez les adultes (78–80).

Notons également l'importance des nombreux porteurs sains qui jouent un rôle évident dans l'épidémiologie des infections à *Streptococcus pyogenes*. Le portage communautaire est essentiellement pharyngé et concerne, d'après Stevens *et al.,* 5% des adultes et plus de 20% des enfants d'âge scolaire (81). Il augmente autour des cas d'infections streptococciques symptomatiques : en moyenne, 25% des personnes vivant dans l'entourage d'un malade atteint d'une angine aiguë sont porteurs asymptomatiques (82). Bien que les cas secondaires soient rares dans la communauté, le risque relatif d'infection invasive parmi les sujets contacts, a été rapporté de 20 (lorsque la durée d'exposition était < 24h) à 200 fois (lorsque ≥ 24h) supérieur à celui observé dans la population générale (78,80,83). D'après le CSHPF (84), sont considérés comme « sujets contacts » uniquement : « les personnes vivant au domicile du cas, les contacts physiques intimes (ex. intubation), les personnes ayant vécu certaines situations reproduisant des contacts de type intrafamilial (crèche, institutions de personnes âgées, sujets ayant pratiqué des sports impliquant des contacts physiques prolongés). Ces contacts ayant eu lieu au cours des 7 jours précédant le début de la maladie et jusqu'à la fin des 24 premières heures du traitement spécifique du cas ».

D'après les recommandations françaises actuelles, l'antibioprophylaxie n'est recommandée que chez les sujets contacts avec facteur de risque d'infection invasive à savoir : âge > 65 ans, varicelle évolutive, lésions cutanées étendues, toxicomanie intraveineuse, pathologie évolutive (diabète, cancer, hémopathie, infection par le VIH, insuffisance cardiaque), prise importante de corticoïdes par voie orale (77). Mais dans l'état actuel des connaissances, l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée pour les sujets contact sans facteur de risque (85). Rappelons que s'agissant d'une problématique différente du traitement curatif de l'angine aiguë à SGA, les schémas thérapeutiques recommandés pour l'antibioprophylaxie diffèrent de ceux préconisés dans l'angine aiguë. Les molécules recommandées sont dans l'ordre d'intention : céphalosporines orales de 2ème ou 3ème génération, azithromycine ou clindamycine, pénicilline V associée à la rifampicine.

En tout état de cause, les sujets contact doivent être informés que l'apparition de tout signe pathologique (fièvre, angine, douleur localisée, ou altération de l'état général), dans les 30 jours suivant le dernier contact avec le malade, doit les amener à consulter un médecin (80). Si les sujets contacts présentent des signes cliniques en faveur d'une infection à SGA, ils devront être traités selon un traitement curatif.

4. Physiopathologie

La pathogenèse des infections à SGA est difficile à étudier du fait de sa complexité, des très nombreux facteurs de virulence impliqués, et de son pouvoir pathogène strictement humain, limitant l'utilisation de modèles animaux qui ne reproduisent que difficilement les pathologies humaines. Dans cette partie, nous allons essayer de résumer les connaissances actuelles concernant la physiopathologie des pharyngites, et des infections invasives, les deux groupes d'infections qui ont été les plus étudiées. Pour cela, nous nous sommes basés sur plusieurs revues de la littérature : Bisno *et al.,* 2003 (19), Tart *et al.,* 2007 (86), Olsen *et al.*, 2009 (87), Cole *et al.,* 2011 (39).

La *Figue 11*, résume les principaux facteurs de virulence et leur rôle dans les différentes étapes de la pathogenèse des infections à SGA.

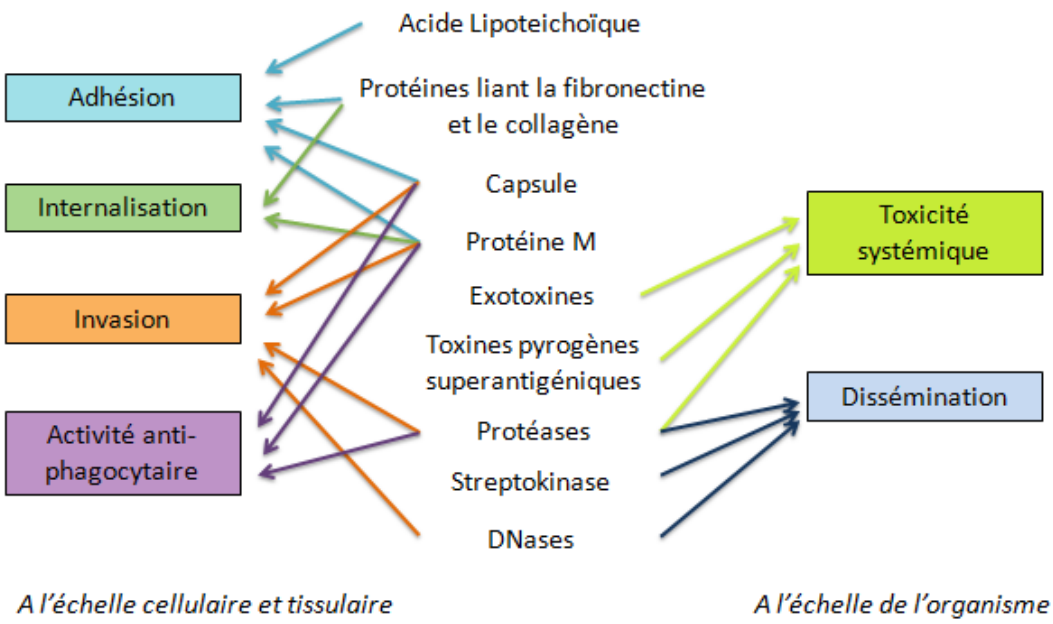


Figure 11 : Principaux facteurs de virulence de Streptococcus pyogenes et leur(s) implication(s) dans la pathogenèse des infections à SGA (adapté de Tart* et al. *(86)).

Le SGA possède tout un arsenal de facteurs de virulence à sa disposition lui permettant de coloniser et de se développer efficacement dans l'hôte. Ses facteurs de virulence interagissent avec l'hôte à plusieurs niveaux. A l'échelle de la cellule et du tissu, les facteurs de virulence contribuent à la pathogénicité du SGA *via* l'adhésion aux cellules de l'hôte, la promotion de l'internalisation et l'invasion, l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte (*Figure 11*). A l'échelle de l'organisme, ces facteurs sont impliqués dans la dissémination au sein de l'hôte, et peuvent induire une toxicité systémique. Notons que de nombreux facteurs de virulence streptococciques connus interviennent à plusieurs étapes de l'infection. Et que l'expression et la fonction de nombreux facteurs de virulence peuvent différer en fonction du site et de l'étape de l'infection en cours.

4.1 Pharyngites

Les connaissances actuelles concernant la pathogenèse des infections pharyngées sont résumées dans la *Figure 12*. Les différentes étapes de la pathogenèse y sont détaillées.

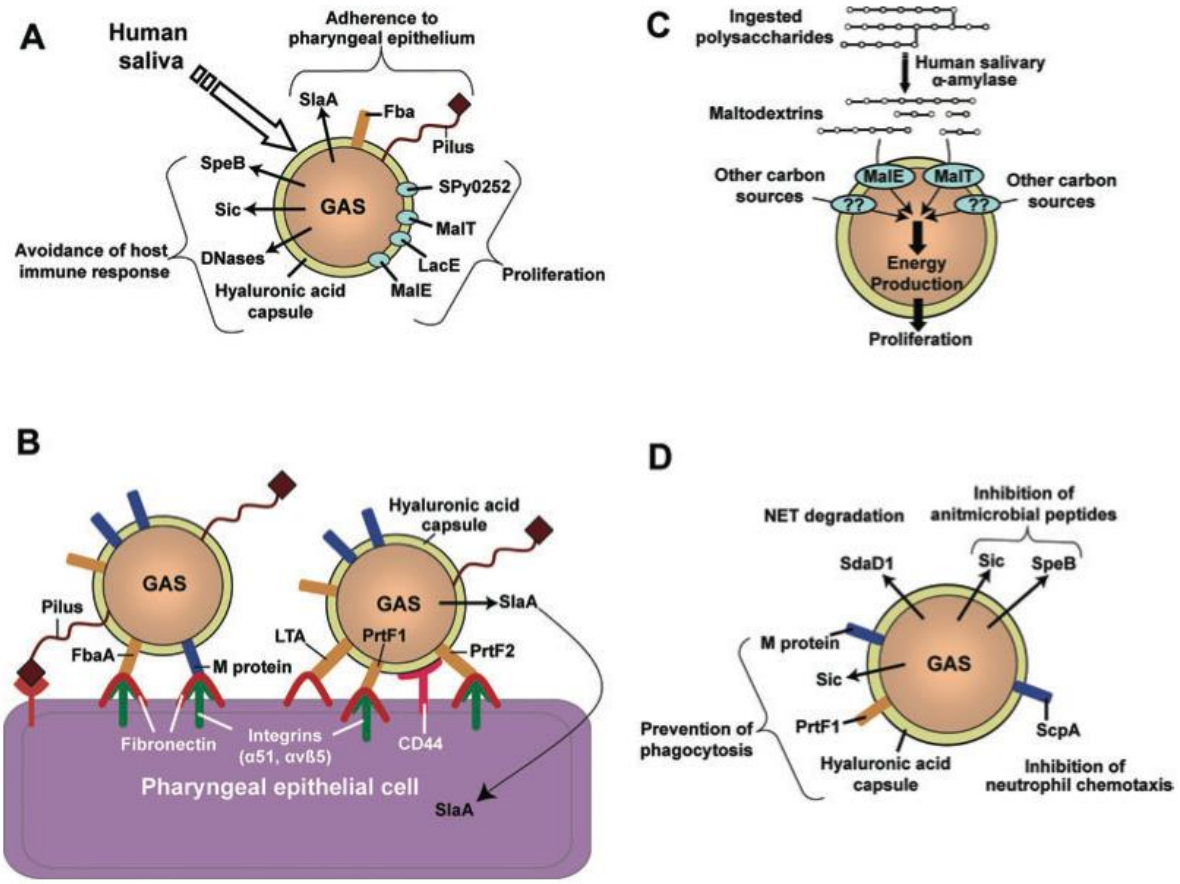


Figure 12 : Schéma des protéines du SGA identifiées comme participant à l'infection pharyngée, divisé par étapes de pathogenèse (d'après Olsen et al. (87)).

Les protéines librement excrétées dans l'espace extracellulaire sont désignées par des flèches. Les protéines à la surface cellulaire sont indiquées comme suit : les protéines liant la fibronectine en jaune, les autres protéines liées à la paroi cellulaire en bleu foncé, les protéines du pilus en marron foncé, et les protéines de transport des glucides en bleu clair.

A. Interaction avec la salive humaine : La salive joue un rôle central dans la transmission du SGA et est un médiateur clé de l'immunité innée et acquise dans l'oropharynx humain. La culture de SGA *ex vivo* dans la salive humaine a permis d'étudier les interactions se produisant. Ainsi, la salive préparerait le SGA aux étapes ultérieures de l'infection pharyngée en « uprégulant » plusieurs gènes codant des protéines clés de la pathogenèse, indiquées sur la *Figure 12*.

B. Adhésion à l'épithélium pharyngé : Cette étape a beaucoup été étudiée. L'adhésion d'un microorganisme à l'épithélium de l'hôte est l'étape initiale, indispensable à l'établissement de toute infection bactérienne. Le SGA utilise de multiples adhésines pour s'attacher aux cellules de l'hôte et le type d'adhésines exprimées par une souche donnée détermine sa spécificité

tissulaire. L'expression des adhésines est régulée par les changements des conditions environnementales et de croissance. Ainsi, l'éventail des adhésines exprimées par un SGA dépendra à la fois de ses gènes et de l'environnement dans lequel il se trouve. D'autre part, l'expression de certaines adhésines pourra déclencher l'internalisation du SGA par les cellules hôtes, lui permettant d'échapper aux antibiotiques et de faciliter la pénétration des tissus plus profonds. Courtney *et al.*, dans une revue de la littérature (88), ont répertorié plus de 17 adhésines dont font partie notamment : l'acide lipotéichoïque, la protéine M, la capsule d'acide hyaluronique, SpeB, et plusieurs des protéines liant la fibronectine précédemment décrites.

Une avancée récente a été la découverte de structures semblables à des pilis à la surface des SGA, jouant un rôle central dans l'adhésion aux cellules épithéliales, et la formation de biofilms. Ces pilis seraient codés par des gènes localisés dans la région FCT (*Fibronectin, Collagen-binding, T-antigen*) et composés d'une sous-unité principale (spy0128 : dans une souche de sérotype M1) et de deux protéines accessoires (15,89). La sous-unité principale de piline correspondrait en réalité aux antigènes T de Lancefield, utilisés depuis longtemps pour le typage sérologique des souches mais dont le rôle restait inconnu jusque-là.

Une autre protéine du SGA a également montré, assez récemment, son rôle dans l'adhésion à l'épithélium pharyngé de l'hôte, il s'agit de SlaA. Cette protéine est une phospholipase A_2, codée par un bactériophage, dont l'acquisition a été associée à l'émergence mondiale d'un clone particulièrement virulent de sérotype M3 (90). Le mécanisme d'action de cette protéine semble impliquer l'entrée dans la cellule hôte.

C. Acquisition de substances nutritives nécessaires à la prolifération : Le développement d'une infection pharyngée à SGA se produit suite à la transmission d'un nombre relativement faible de microorganismes à partir d'un hôte infecté ou colonisé vers un hôte non infecté. Grâce à des modèles de pharyngites animales, Virtaneva *et al.* ont montré que l'adhésion à l'épithélium pharyngé et la prolifération du SGA précédaient l'apparition des signes cliniques (91). Cela suggère que le SGA n'obtient pas les nutriments nécessaires à sa prolifération de la seule lyse des cellules eucaryotes. D'autre part, la concentration en glucose des fluides présents dans l'oropharynx est *a priori* trop faible pour permettre la croissance du SGA, suggérant d'autres sources de carbone nécessaires à sa prolifération. Virtaneva *et al.* ont mis en évidence que durant la phase de prolifération, les gènes impliqués dans la liaison du maltodextrine (protéine MalE), le métabolisme du galactose et du mannose, et le transport du lactose étaient sur-régulés. Le SGA dépendrait également de l'α-amylase salivaire de l'hôte pour initier la dégradation des polysaccharides en maltodextrines, ensuite transportés au niveau intracellulaire et utilisés pour la production d'énergie (92). Comme les taux salivaires d'α-amylase sont très variables entre

individus (93), l'activité α-amylase de l'hôte pourrait être un facteur impliqué dans la susceptibilité aux angines à SGA.

D. Échappement à la réponse immunitaire de l'hôte : Les infections oropharyngées à SGA entraînent une réponse immunitaire vive chez de nombreux individus. Combattre cette réponse immunitaire est crucial pour que la bactérie puisse causer des pharyngites et coloniser l'oropharynx de façon prolongée. Le SGA a mis au point de nombreux mécanismes lui permettant d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (*Figure 12*). Parmi les plus étudiés : la protéine M et la capsule d'acide hyaluronique, dont les implications dans la pathogenèse ont déjà été décrites précédemment. Les autres protéines modulant la réponse immunitaire, impliquées dans les infections pharyngées, sont : la peptidase streptococcique C5a (ScpA) clivant spécifiquement le facteur C5a du complément et réduisant le chimiotactisme des polynucléaires ; l'inhibiteur streptococcique du complément (Sic), dont le gène est fortement sur-régulé pendant les premières étapes de l'infection pharyngée, il interfère avec le complexe d'attaque membranaire du complément, mais également avec plusieurs facteurs de défenses immunitaires pharyngés (lysozyme, α et β-défensines,…) ; et les DNases sécrétées (dont SdaD1) dégradant les NETs des polynucléaires ; la protéine PrtF1 inhibant l'opsonisation par le facteur C3 du complément et donc la phagocytose.

E. Invasion et persistance dans les cellules épithéliales : (Cette étape n'est pas représentée sur la *Figure 12*). Bien que le SGA soit un pathogène extracellulaire prédominant, il a été montré qu'il pouvait envahir et persister au sein de cellules épithéliales. LaPenta *et al.* ont montré notamment que des souches de sérotype M1 isolées de bactériémies avaient un pouvoir d'invasion identique à *Salmonella* et *Listeria monocytogenes*, deux espèces avec un pouvoir pathogène intracellulaire largement établi (94). Le rôle exact de l'invasion intracellulaire dans la pathogenèse du SGA n'est pas clair. De nombreuses protéines impliquées dans l'invasion des cellules épithéliales participent également à l'adhésion, parmi lesquelles : les FnBPs, la protéine M et Scl1. L'invasion de la cellule hôte débute par la fixation du SGA aux intégrines présentes à la surface des cellules eucaryotes, entraînant un réarrangement du cytosquelette d'actine et l'internalisation de la bactérie (*Figure 13*). L'interaction du SGA avec la fibronectine liée à l'intégrine entraîne une sur-régulation de TGF-beta1, qui à son tour sur-régule l'expression de l'intégrine-α5 et de la Fn à la surface cellulaire (95). La capacité d'invasion et de persistance intracellulaire du SGA a été associée à certains échecs de traitement par pénicilline et cas d'angines récidivantes (96).

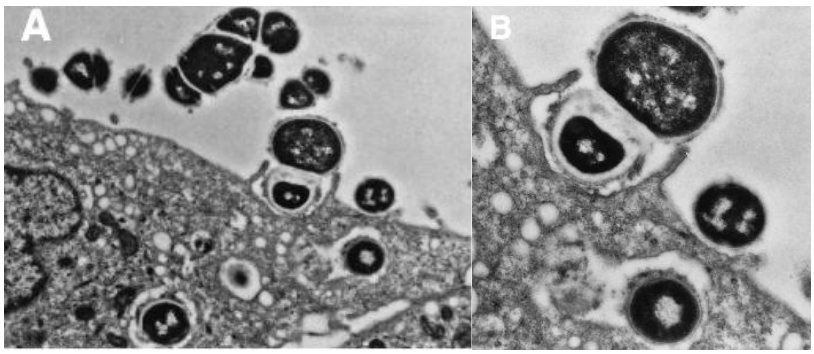


***Figure 13 : Images de microscopie électronique montrant l'attachement et l'internalisation du streptocoque par des cellules pharyngées humaines en culture* (d'après (97)).**

Les SGA s'associent aux microvilli au moment du contact initial avec les cellules pharyngées. Une extension membranaire a lieu durant la phase d'internalisation. Les interactions de surface peuvent être observées entre les cellules pharyngées et le streptocoque. Des streptocoques intracellulaires sont observés au sein de vacuoles cytoplasmiques.
(Grossissement : (A) x 12700 et (B) x 24300).

4.2 Infections invasives

Les infections invasives sévères, telles que la fasciite nécrosante, sont caractérisées par des lésions tissulaires profondes extensives, une dissémination vasculaire, et des manifestations cliniques systémiques (dues aux exotoxines pyrogènes) grevées d'une importante morbidité et mortalité. Un sous-ensemble de facteurs de virulence incluant SSE, SLO et SlaA, endommage directement les tissus de l'hôte. D'autres facteurs de virulence tels que SLO, Mac1/IdeS et SpyCEP endommagent indirectement les tissus en induisant une coagulopathie, inactivant les polynucléaires (PMN) et clivant des molécules immunitaires. Enfin, des facteurs de virulence à large spectre, tels que SpeB, contribuent à la pathogenèse par de multiples mécanismes. Les molécules représentées sur ce schéma ne représentent qu'une partie des protéines du SGA connues impliquées dans les infections invasives ; d'autres facteurs de virulence et voies de pathogenèse existent.

D'autre part, la *Figure 14* ne décrit pas toute la complexité de la pathogenèse engendrée par les systèmes de régulation (positive et négative) de l'expression des facteurs de virulence, spécifiques du stade et du site anatomique de l'infection.

La *Figure 15* propose un modèle simplifié de l'initiation et de la progression d'une infection causée par une souche de SGA invasive.

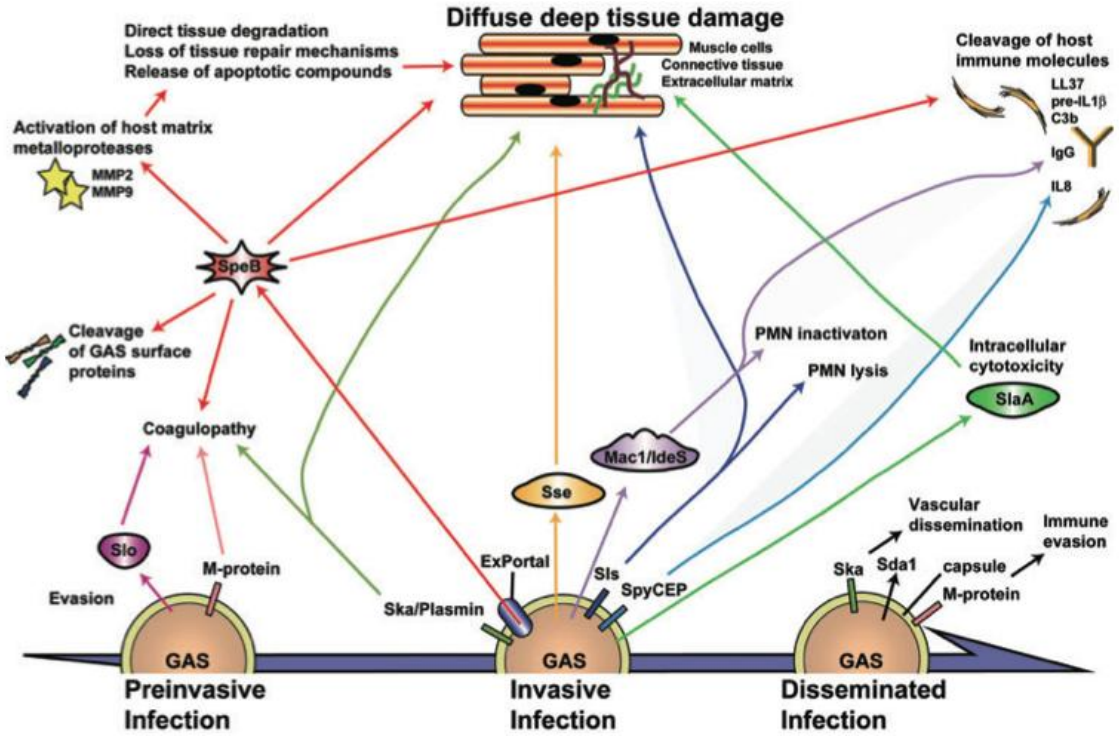


Figure 14 : Schéma reflétant la complexité et l'imbrication des multiples voies de virulence impliquées dans les infections invasives à SGA (d'après Olsen et al. (87)).

SpeB, streptococcal pyrogenic exotoxin B,une cysteine protéase sécrétée ; SLO, streptolysin O ; Ska, streptokinase ; SSE, secreted streptococcal carboxylic esterase ; Mac1/IdeS, immunoglobulin G degrading cysteine protease ; SLS, streptolysin S ; SpyCEP, Streptococcus pyogenes cell envelope protease ; SlaA, streptococcal phospholipase A2 ; Sda1, streptococcal DNase I.

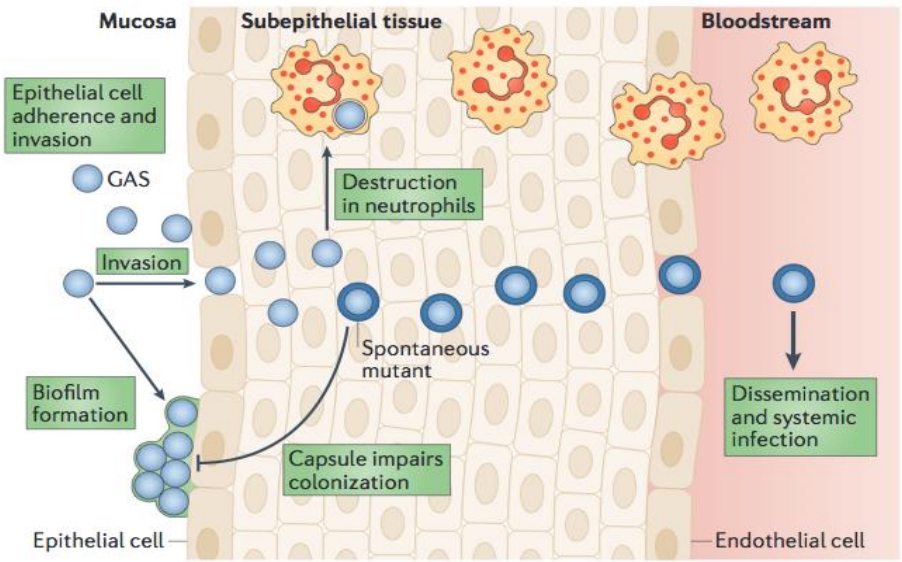


***Figure 15 : Proposition de modèle concernant l'initiation et la progression des infections causées par une souche invasive de SGA de sérotype M1T1 (d'après Cole et al.* (39)).**

Le SGA sauvage de sérotype M1T1 adhère et envahit les cellules épithéliales. Quand la bactérie atteint le tissu sous épithélial, les neutrophiles sont recrutés au site de l'infection et exercent une pression sélective sur la population bactérienne conduisant à des mutations spontanées dans l'opéron covRS. Les mutants engendrés peuvent échapper à la destruction par les neutrophiles et ainsi, promouvoir la destruction tissulaire et l'infection systémique.

Nous allons détailler dans cette partie, les dernières connaissances actuelles concernant les interactions du SGA avec l'hôte impliquées dans les infections invasives. Les différentes interactions déjà décrites précédemment dans les parties « Facteurs de virulence » et « Physiopathologie des pharyngites », ne sont pas toutes rappelées ici.

- **Porte d'entrée :** L'invasion de l'hôte peut survenir soit à la suite d'une infection superficielle par le SGA (pharyngite, par exemple), ou par inoculation directe *via* une blessure parfois minime (lacération, abrasion, piqûre d'insecte, traumatisme mineur…) voire un simple traumatisme contondant (98). Une blessure du muscle squelettique entraînerait une expression cellulaire accrue de vimentine, responsable de la liaison du SGA aux cellules musculaires squelettiques. Mais la porte d'entrée n'est pas toujours retrouvée. D'après Lamagni *et al.,* environ un cinquième des cas de bactériémies observés n'auraient pas de site d'infection primaire défini, de lésion pénétrante ou de facteurs de risque (99).
- **Diffusion tissulaire :** De nombreux facteurs de virulence ont été caractérisés mais leur rôle exact dans la virulence du SGA *in vivo* reste encore peu connu. Parmi les protéines impliquées dans la diffusion tissulaire du SGA, citons : SlaA, une phospholipase A_2 sécrétée dans le milieu extracellulaire dégradant des acides gras ; la protéase SpyCEP dégradant des cytokines chimiotactiques sécrétées par les polynucléaires ; l'estérase SSE ; et la streptolysine S (SLS) tuant les cellules par la formation de pores. Certaines enzymes sont sécrétées (SlaA et SSE), elles peuvent endommager les tissus de l'hôte de façon diffuse les préparant à l'invasion généralisée par le SGA. Tandis que d'autres sont localisées à la surface cellulaire (SpyCEP et SLS) concentrant leur activité sur les nouveaux obstacles rencontrés à la pathogenèse tels que les effecteurs de la réponse immunitaire de l'hôte, et les membranes basales des cellules qui doivent être franchies avant de réaliser la dissémination vasculaire.
- **Détournement de molécules de l'hôte :** Un concept en expansion à propos de la pathogenèse du SGA est que le microorganisme envahisseur détourne des molécules de l'hôte pour faciliter la progression de l'infection. Par exemple, la protéine sécrétée Mac1/IdeS, homologue de l'intégrine-β2 des leucocytes humains, mime un récepteur de l'hôte et se fixe aux polynucléaires *via* le récepteur CD16 bloquant leur rôle dans l'immunité innée (100). La protéine Mac1 possède également une activité endopeptidase spécifique aux IgG. Par ces deux mécanismes, la protéine Mac1 améliore la survie du SGA dans les tissus. Un autre exemple, la cystéine protéase large spectre SpeB est bien connue pour sa capacité à cliver des molécules de l'hôte (Fn, vitronectine, vimentine…) ainsi que des médiateurs de l'immunité tel que le peptide antimicrobien LL37. SpeB active également des métalloprotéinases (MMPs) de matrice de l'hôte. Ces enzymes dérégulées pourraient

dégrader directement des composants de la matrice extracellulaire de l'hôte servant de barrière à la dissémination microbienne, par le même processus que celui ayant lieu dans les cellules tumorales métastatiques. La perte du rôle normal de ces MMPs, impliquées dans le remodelage et la réparation des tissus, pourrait également intensifier les dommages tissulaires. Les protéines MMP2 et MMP9 activées par SpeB stimuleraient le relargage de molécules pro-apoptotiques (TNFα et FasL) par les cellules infectées (101). Un dernier mécanisme de virulence, détournant à son avantage des molécules de l'hôte, est l'utilisation du système du plasminogène humain. Le SGA capture le plasminogène, le séquestrant grâce à plusieurs molécules liées à sa surface cellulaire (Prp, GAPDH, SEN). La streptokinase (Ska) convertit ensuite le plasminogène en plasmine, une sérine protéase large spectre qui accroît la virulence du SGA par la dégradation enzymatique des tissus de l'hôte et l'interférence avec le processus de coagulation.

- **Transition d'infection localisée à invasive :** Plusieurs études suggèrent que le SGA subit une transition moléculaire très complexe facilitant la progression d'une infection localisée en une infection invasive (86). Le transcriptome correspond à l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome, témoin de l'expression des gènes actifs. Le transcriptome du SGA évoluerait à chaque étape de l'infection. Ainsi, le potentiel de virulence d'une souche de SGA n'est pas seulement déterminé par son répertoire de gènes de virulence. La capacité à causer une maladie est également significativement influencée par les systèmes de régulation de l'expression des gènes. Le système de régulation CovR/CovS joue un rôle clé dans ce mécanisme de switch du transcriptome responsable d'une virulence accrue. En régulant négativement jusqu'à 15% du transcriptome du SGA, dont plusieurs facteurs de virulence cruciaux pour la maladie invasive, CovR/CovS joue un rôle central en dirigeant le phénotype de la maladie (102). Par exemple, quand le système CovR/CovS est inactivé, les gènes codant les facteurs de virulence tels que SpeB, SpyCEp, Ska, Sic, et SdaD1 sont fortement sur-régulés. Il est important de noter que CovR/CovS répond à une grande variété de signaux environnementaux, dont une température augmentée, un pH acide, un Mg^{2+} élevé, tous présents dans des tissus nécrotiques, et qui pourraient indiquer la transposition du SGA d'un site muqueux à un site invasif.
- **Mécanismes de régulation de l'expression des facteurs de virulence :** Pour ajouter à la complexité de la pathogenèse du SGA, plusieurs données ont mené à une compréhension détaillée des dynamiques d'expression des facteurs de virulence. Le parfait exemple en est SpeB. Il est exprimé très faiblement durant la phase précoce de croissance, permettant aux molécules de surface telles que protéine M et PrtF1 d'interagir avec les cellules de l'hôte et contribuant à l'adhésion. Puis au cours de la croissance, SpeB est sur-régulé en réponse à des stimuli environnementaux (pH, stress nutritionnel). A ce stade, SpeB inactive par

dégradation protéique les molécules de surface du SGA, *a priori* responsable du détachement du microorganisme de ses sites d'adhésion. Simultanément, SpeB dégrade des molécules de la cellule hôte, facilitant la dissémination tissulaire. Pour pouvoir franchir l'étape bactériémique, SpeB pourrait être sous-régulé, rétablissant l'activité de facteurs de virulence tels que la protéine M et la DNase Sda1, favorables à la survie du germe dans le sang. En revanche, bien que SpeB puisse être sous-régulé dans le sang, il a été clairement montré qu'il était produit dans les tissus humains *in situ* au cours de FN. SpeB est donc un facteur de virulence crucial dans les infections sévères avec destruction tissulaire. De multiples voies de régulation collatérales et s'entrecroisant seraient responsables de ces profils d'expression spatio-temporels particuliers.

- **Facteurs de l'hôte :** L'évolution d'une infection ne dépend pas uniquement des facteurs de virulence de la bactérie, mais également de facteurs de l'hôte. Il est bien établi que des individus infectés avec la même souche peuvent développer des manifestations cliniques très différentes. Le rôle important de l'environnement de l'hôte, des comorbidités et de la génétique (haplotypes HLA particuliers (32)) ne sont devenus évidents que récemment. Parmi les patients de pédiatrie, un antécédent de varicelle (103), la présence d'un autre enfant dans le foyer, et l'utilisation récente d'AINS (104) semblent associés à un risque accru d'infections invasives. De façon intéressante, les FN sont relativement rare chez ces jeunes patients (105), suggérant des interactions hôte-pathogène spécifiques de l'âge qui pourraient exister pour les FN et pas pour les autres infections invasives. Parmi les patients adultes, l'usage de drogue intraveineuse, d'AINS, l'alcoolisme, la malignité et le diabète prédisposeraient aux infections invasives (77,80,106). Toutes ces conditions pourraient conférer une immunosuppression relative ou entraîner d'autres défauts anatomiques et/ou physiologiques responsables d'une susceptibilité accrue.

5. Pouvoir pathogène

Streptococcus pyogenes est un pathogène humain parmi les plus courants et les plus versatiles, ayant un impact majeur sur l'économie et la santé. La bactérie est atypique par la très grande diversité des tableaux cliniques qu'elle peut engendrer, causant des infections invasives et d'autres non invasives. Le SGA est le principal agent responsable des pharyngites bactériennes chez l'enfant d'âge scolaire, mais peut également se révéler être un redoutable pathogène responsable d'infections profondes nécrosantes des tissus mous, nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence, voire d'un syndrome de choc toxique nécessitant une prise en charge en réanimation. Le pronostic vital est souvent engagé dans ce type d'infections, surtout en cas de retard dans la prise en charge.

Pour décrire de façon claire le pouvoir pathogène du SGA nous pourrions réaliser une classification. Les infections peuvent être classées en fonction de leur sévérité (invasives et non invasives), ou bien de leur mécanisme de pathogénicité (infections suppurées, manifestations toxiniques, complications post-streptococciques). Le *Tableau III* propose une classification en fonction de ces deux paramètres et résume toutes les manifestations cliniques pouvant être causées par le SGA.

Il faut distinguer les infections streptococciques suppurées, qui peuvent être invasives ou non invasives, et les complications post-streptococciques qui surviennent à distance de l'infection aiguë. Le SCTS et la scarlatine sont deux manifestations toxiniques qui peuvent se surajouter à certains tableaux cliniques.

Tableau III : Manifestation cliniques dues à Streptococcus pyogenes.

(Source : site du CNR https://www.cnr-strep.fr/).

Infections suppurées	
Infections focales superficielles	**Infections invasives**
- Pharyngite aiguë - Infections cutanées : - Impétigo ou Pyodermite superficielle - Surinfection de plaie ou de vésicule de varicelle - Autres cellulites superficielles - Otite - Vulvo-vaginite - Conjonctivite - Autres foyers superficiels	- Septicémie - Erysipèle (DHB) - Dermo-hypodermite nécrosante (DHBN) - Autres dermo-hypodermites ou "cellulites" profondes - Fièvre puerpérale et endométrite - Pneumopathie et pleurésie purulente - Arthrite septique et ostéomyélite - Méningite - Péritonite - Endocardite - Autres suppurations profondes
Manifestations toxiniques	
- Scarlatine - Toxi-infection alimentaire	- Syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)
Syndromes post-streptococciques	
- Rhumatisme articulaire aigu (RAA) - Glomérulonéphrite aiguë (GNA) - Syndromes neurologiques	

Dans la partie qui suit, il nous est apparu plus logique de classer les infections d'après leur type de localisation, ce qui correspond davantage à la pratique clinique. Nous allons décrire brièvement les symptômes correspondant à chaque type d'infection et leurs particularités, après avoir fait un point sur plusieurs définitions indispensables à la bonne caractérisation des infections (infections invasives, SCTS, DHB et DHBN).

5.1 Infection invasive : définition

La définition d'un cas d'infection invasive à SGA, proposée par le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (84) est rappelée ci-après. Tout autre cas d'infection à SGA ne correspondant pas à cette définition est considéré comme non invasif.

a) Cas certain

Isolement bactériologique de *S. pyogenes* à partir d'un liquide ou d'un site normalement stérile, à l'exception d'une phlyctène d'érysipèle simple, sans nécrose.

Cette situation s'associe parfois à un état de choc avec défaillance multiviscérale et constitue le syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS).

b) Cas probable

1. Isolement bactériologique de *S. pyogenes*, à partir d'un site habituellement non stérile (par exemple : peau, voies respiratoires hautes, vagin) associé à une nécrose extensive des tissus mous.

2. Isolement bactériologique de *S. pyogenes* d'un site ou d'un échantillon biologique habituellement non stérile (par exemple : peau, voies respiratoires hautes, vagin) associé à un syndrome de choc évocateur de SCTS et sans autre cause retrouvée.

3. Cas survenant dans l'entourage d'un cas certain ou probable d'infection invasive à *S. pyogenes* présentant des signes évocateurs d'une infection invasive ou d'un syndrome de choc streptococcique sans autre cause retrouvée même en l'absence d'isolement d'une bactérie.

c) Cas possible

Signes cliniques en faveur d'une infection invasive à SGA sévère (choc évocateur de SCTS, dermo-hypodermite nécrosante (DHN) sans isolement bactériologique et sans autre cause retrouvée.

5.2 Syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)

Le premier postulat décrivant un syndrome proche d'un choc toxique causé par un SGA date de 1983 (29). Depuis, les descriptions de cas présentant ce syndrome se sont multipliées (4,7). Dans un premier temps nommé « *streptococcal toxic shock-like syndrome* » (TSLS), il s'agit d'un syndrome proche du choc toxique staphylococcique déjà décrit à l'époque. Le SCTS est caractérisé par une hypotension et une défaillance de système multi-organe. Le Groupe de Travail sur les infections sévères à SGA a proposé une définition de cas du SCTS en 1993 (107) rappelée ci-après.

Isolement du streptocoque de groupe A (*Streptococcus pyogenes*) dans un foyer normalement stérile (par exemple, sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural)*

et

Hypotension (cinquième percentile de tension artérielle systolique chez l'enfant ou moins de 90 mmHg chez l'adulte)

et au moins deux des troubles suivants :

1. Atteinte rénale (créatinine plus de deux fois la limite supérieure pour l'âge)
2. Coagulopathie (moins de 100 G/L de plaquettes ou signes de coagulopathie intravasculaire disséminée)
3. Atteinte hépatique (ASAT, ALAT ou bilirubine plus de deux fois la limite supérieure normale)
4. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (infiltrats pulmonaires et hypoxémie sans insuffisance cardiaque ou œdème généralisé)
5. Éruption érythémateuse généralisée parfois accompagnée d'une desquamation
6. Nécrose des tissus mous sous forme de fasciite nécrosante, de myosite ou de gangrène

* *Si le SGA est isolé dans un siège non stérile (par exemple, la gorge, les expectorations, le vagin) mais que le patient souffre d'hypotension et de deux des critères un à six précédents, on considère qu'il s'agit d'un cas probable de SCTS lorsque aucune autre étiologie de la maladie n'est décelée.*

Dans la plupart des cas de SCTS, le site de l'infection en cause est la peau et les tissus mous. Une fasciite nécrosante, avec ou sans myonécrose, est présente chez environ 50% des patients avec un SCTS (108). Le SCTS est grevé d'un taux élevé de mortalité oscillant entre 30% (Stevens *et al.,* 1989 (7)) et 45% (Plainvert *et al.,* 2012 (109)) selon les études. Le syndrome de choc constitue une manifestation toxinique du SGA en lien avec ses nombreuses exotoxines à activité superantigénique.

Les symptômes précoces du SCTS regroupent myalgie, malaise, frissons, fièvre, nausée, vomissements et diarrhée. Chez certains patients, en particulier ceux avec fasciite nécrosante, le

symptôme initial peut consister en une douleur sur le site d'un traumatisme mineur. La seconde phase de la maladie est caractérisée par une tachycardie, fièvre, tachypnée et – chez les patients présentant par la suite une FN – une douleur croissante au site de l'infection. La troisième phase est marquée par la persistance de la fièvre, une douleur intense au site de l'infection, et l'objectivation d'un choc et d'une défaillance d'organe. La mise en évidence du dysfonctionnement rénal précède souvent l'hypotension (7), qui n'est présente que chez 50% des patients environ à l'admission, et se développe chez les autres dans les 4 à 8 heures suivant l'admission. En outre, les signes cutanés de FN peuvent être absents même chez les patients hypotendus (110).

5.3 Septicémie sans foyer

Toute septicémie à SGA est classée, par définition, parmi les infections invasives. Il arrive que le SGA soit isolé des seuls prélèvements d'hémoculture, sans que d'autres foyers infectieux, notamment cutanés, ne soient mis en évidence. Ces septicémies sont classées parmi les « septicémies sans foyer » qui les distinguent des cas d'infections cutanées invasives avec dissémination hématogène.

D'autre part, comme tout germe à dissémination hématogène, le SGA peut causer secondairement des infections endovasculaires, dont des cas d'**endocardites** (à distinguer des atteintes cardiaques observées dans le RAA, complications inflammatoires retardées d'une infection à SGA) et d'**infections d'anévrysmes aortiques** (anciens « anévrysmes mycotiques ») (111). Ces infections endovasculaires causées par le SGA sont rares, notamment depuis l'utilisation de la pénicilline. Le SGA serait responsable de seulement 0 à 5% des cas d'endocardites infectieuses (112).

5.4 Infections de la peau et des tissus mous

5.4.1 Infections focales superficielles

Le SGA peut être responsable aussi bien d'infections cutanées invasives sévères telles que fasciites nécrosantes, que d'infections cutanées superficielles localisées à type de :

- **Impétigo ou pyodermite superficielle :** infection purulente localisée, contagieuse et auto-inoculable, prévalente parmi les jeunes enfants à bas niveau socio-économique, surtout sous des climats chauds et humides (110). Les lésions souvent nombreuses commencent comme des vésicules évoluant rapidement en pustules éclatant pour former des croûtes caractéristiques dites « mélicériques », à l'aspect de miel. Les lésions impétigineuses qui s'étendent plus profondément dans l'épiderme et produisent des ulcères superficiels sont appelées echtyma. Les lésions de pyodermite siègent le plus souvent sur des zones exposées (face, extrémités) et la présence de lymphadénopathies

régionales est fréquente. Les souches de SGA responsables de pyodermites diffèrent par leur sérotype et d'autres caractéristiques biologiques, de celles classiquement responsables de pharyngites aiguës. Les souches de certains types M associées aux pyodermites, *emm*49 et *emm55* par exemple, sont fortement nephritogènes et ont déjà donné lieu à des épidémies communautaires de glomérulonéphrites aiguës (GNA) secondaires à des infections streptococciques. En revanche, les pyodermites à streptocoques ne favorisent pas la survenue de rhumatismes articulaires aigus (RAA). Le SGA reste la cause majeure des lésions impétigineuses, mais le *Staphylococcus aureus* joue un rôle de plus en plus prépondérant. Comme *Staphylococcus aureus* est souvent producteur de pénicillinases, il faudra éviter les traitements par pénicillines « standards » sensibles aux pénicillinases. Dans l'impétigo présumé streptococcique, les buts du traitement sont de faire disparaître les lésions qui n'ont pas tendance à la guérison spontanée, de limiter la dissémination au sein d'une communauté, ainsi que de prévenir les affections post-streptococciques.

- **Echtyma :** variété d'impétigo creusant le derme, douloureuse, surtout d'origine streptococcique. L'ecthyma débute comme un impétigo banal sous la forme d'une bulle ou d'une pustule. La croûte qui remplace la pustule est épaisse, noirâtre, reposant sur une base inflammatoire, localisée habituellement au niveau des membres inférieurs. L'ecthyma peut constituer le point de départ d'un véritable ulcère de jambe et prendre une allure extensive. Une antibiothérapie est nécessaire pour éviter l'extension. Cette forme se retrouve le plus souvent chez des sujets fragiles comme les alcooliques, les diabétiques, les immunodéprimés, les sujets dénutris et à hygiène précaire.
- **Lymphangite :** inflammation des canaux lymphatiques, très habituellement d'origine streptococcique. Elle complique une lésion cutanée (impétigo, ecthyma...) située dans le territoire de drainage lymphatique. Elle se manifeste par un cordon érythémateux et douloureux allant de la périphérie d'un membre vers la racine, parfois associée à de la fièvre et à une adénite localisée.
- **Abcès « chauds » sous-cutanés :** tuméfaction sous-cutanée inflammatoire marquée par l'apparition d'une douleur intense, pulsatile et insomniante. Le **panaris** est un abcès de la pulpe du doigt après inoculation septique nécessitant un traitement chirurgical afin d'éviter son extension (phlegmon des gaines) et des séquelles.
- **Surinfection de plaies diverses** : vésicules de varicelle…

5.4.2 Infections « profondes »

Les infections dites « profondes » sont représentées par les dermo-hypodermites, atteignant les tissus mous profonds jusqu'à l'hypoderme, et les myosites atteignant le muscle. Les phlegmons des gaines et bursites peuvent également être inclus dans cette catégorie, s'agissant de structures sous-cutanées annexes aux muscles. En revanche, nous verrons que ces deux derniers types d'infections sont plutôt « localisés », et que leur gravité n'a rien à voir avec les dermo-hypodermites.

Les définitions des infections « profondes » de la peau et des tissus mous ont été mises à jour en 2000 par une conférence de consensus de la SPILF (113), et les terminologies ont été redéfinies. Le texte précise que le terme de « cellulite » est une source de confusion car utilisé pour des affections très variées et doit être abandonné. Les infections de la peau et des tissus mous sont classées selon la profondeur de l'atteinte et la notion de nécrose. On oppose les **dermo-hypodermites bactériennes « non nécrosantes » (DHB)**, dont fait partie l'érysipèle, guérissant avec un traitement antibiotique simple, et celles plus rares mais plus graves dites **« nécrosantes » (DHBN),** avec ou sans **fasciite nécrosante (FN)** qui engagent le pronostic vital et relèvent d'une approche médico-chirurgicale.

La *Figure 16* rappelle les structures anatomiques constituant le tissu cutané et les définitions des différentes infections « profondes » de la peau et des tissus mous.

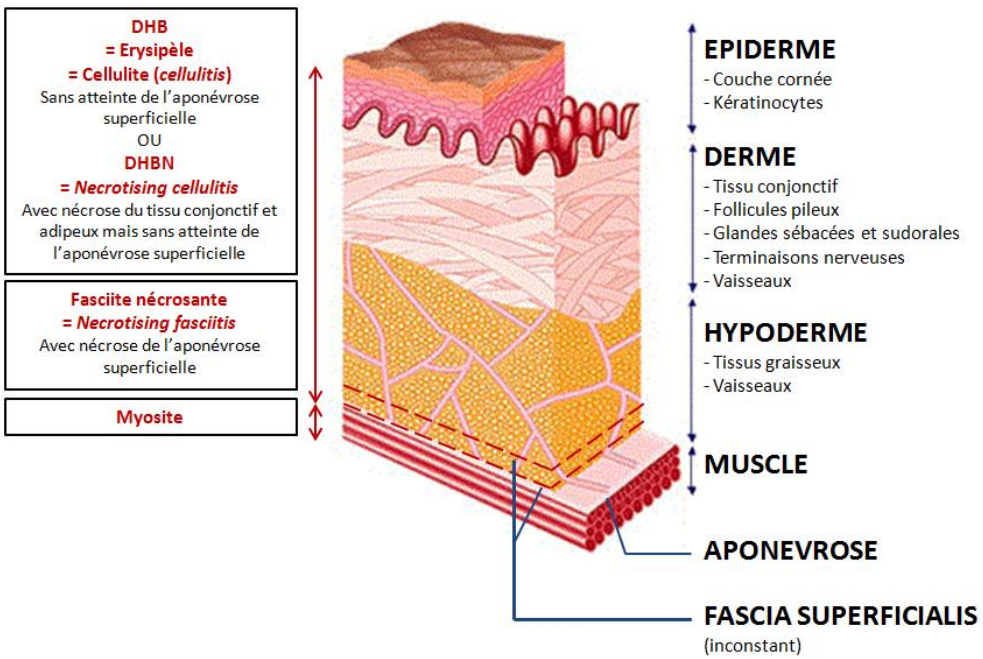


Figure 16 : Rappel anatomique des structures constituant la peau, et terminologie des différents types d'infections profondes de la peau et des tissus mous.

Adaptée de la Conférence de consensus de la SPILF, 2000 (113). L'hypoderme est limité dans sa partie profonde par le fascia superficialis, mal individualisé et inconstant, soit sous l'hypoderme, soit un peu plus haut, et une structure solide plus profonde, l'aponévrose superficielle. (Note : DHBN et FN sont fréquemment associées).

- **DHB ou érysipèle :** dermo-hypodermite aiguë (non nécrosante) d'origine bactérienne essentiellement streptococcique, pouvant récidiver (cas de 20% des malades). Une part importante des patients (sans comorbidités), probablement proche de 50%, est traitée à domicile. Il s'agit d'une pathologie commune dont l'incidence est estimée à 10-100 cas pour 100 000 habitants/an. L'érysipèle est dans la majorité des cas (>85%) localisé aux membres inférieurs. La maladie est originale du fait de son caractère toxi-infectieux et de la faible densité bactérienne dans les lésions. Par manque de sensibilité ou positivité tardive, les examens bactériologiques ont plutôt un intérêt épidémiologique que diagnostique. Ainsi, dans les formes typiques, et en l'absence de signe(s) de comorbidités, aucun examen bactériologique n'est nécessaire. Le diagnostic positif est facile et clinique. Le début, souvent brutal, associe des signes généraux (fièvre, frissons) et des signes locaux avec un placard inflammatoire circonscrit parfois bulleux ou purpurique mais sans nécrose. La porte d'entrée doit être recherchée. Peuvent être associés à ce tableau des adénopathies satellites et/ou une lymphangite. L'évolution est en général favorable en 8-10 jours sous traitement antibiotique. L'apyrexie est obtenue en 72 heures, et précède l'amélioration des signes locaux observée au 7ème jour (oedème, érythème). La gravité initiale est fonction du terrain et de la sévérité du tableau local et systémique. La mortalité est inférieure à 0,5% et liée aux pathologies associées.

- **Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) :** avec ou sans fasciite nécrosante (DHBN-FN). Ces termes désignent des formes d'infection rares, mortelles dans près de 30% des cas (113). Le SGA est un agent causal fréquent, mais une association plurimicrobienne est mise en évidence dans 40-90% des DHBN-FN (113). Les espèces en cause sont majoritairement des streptocoques, des anaérobies, des entérobactéries, du *S. aureus* et des entérocoques. Une effraction cutanée est retrouvée dans 60 à 80% des cas (113). Les DHBN sont caractérisées par une nécrose de l'hypoderme avec thrombose vasculaire, éventuellement associée à une nécrose de l'aponévrose superficielle sous-jacente (définissant la fasciite), et secondairement la nécrose du derme. La nécrose est un processus toxinique extensif. L'extension des lésions et la rapidité évolutive sont variables. Ces infections ont valu au SGA d'être appelé par les journaux à sensation la « bactérie mangeuse de chair ». L'incidence des DHBN n'est pas connue avec précision, mais serait probablement inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants par an (113). Les signes locaux sont souvent moins importants que les signes généraux. Cette discordance peut être trompeuse, source de retard au diagnostic et d'une évolution plus défavorable. Contrairement aux DHB qui se présentent avec des lésions à la surface cutanée souvent impressionnantes, les DHBN ne se manifestent, au

moins au début, que par des lésions minimes (œdème, bulles) qui font sous-estimer la gravité du phénomène sous-jacent. La douleur est habituellement intense, l'œdème est net, dépassant les limites peu précises de l'érythème avec parfois, des bulles hémorragiques. La nécrose est un signe capital, souvent limitée à quelques taches cyaniques, froides, hypoesthésiques. Les signes d'un syndrome septique grave sont présents à des degrés divers : état confusionnel, hypotension artérielle, oligurie, hypothermie, hypoxémie, thrombopénie. Les localisations aux membres inférieurs représentent la majeure partie des formes rencontrées, mais toutes les localisations ont été décrites.

Dans les débuts de la maladie, la distinction entre une dermo-hypodermite « simple » (DHB), répondant *a priori* à un traitement antibiotique seul, et une infection nécrosante (DHBN), nécessitant une prise en charge chirurgicale peut être difficile. D'après les recommandations de l'IDSA de 2005 (114), plusieurs caractéristiques cliniques suggèrent la présence d'une infection nécrosante de la peau et des tissus mous (quel que soit le germe en cause) :

(1) une douleur importante permanente ;
(2) des bulles cutanées, liées à l'occlusion des vaisseaux sanguins profonds (mais la présence de bulles seules ne permet pas de distinguer les deux diagnostics) ;
(3) une nécrose cutanée ou une ecchymose (bleu) précédant la nécrose cutanée ;
(4) du gaz dans les parties molles, détecté par palpation ou imagerie (absent dans les infections à SGA) ;
(5) un œdème s'étendant au delà des marges de l'érythème ;
(6) une anesthésie cutanée (hypoesthésie) ;
(7) une toxicité systémique, se manifestant par une fièvre, leucocytose, delirium, et défaillance rénale ;
(8) une extension rapide, en particulier pendant le traitement antibiotique.

- **Myosite :** lorsque la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle qui entoure les muscles, et s'étend aux tissus musculaires, on l'appelle myosite nécrosante. Ces infections sont relativement rares et encore moins fréquentes que les DHBN. Dans un rapport, seulement 21 cas de myosites nécrosantes ont été documentés entre 1900 et 1985, et moins de 25 cas rapportés depuis que ces infections ont été définies en 1985. Dans une série de 20 000 autopsies, seulement quatre cas ont été identifiés (115–117). Bien que la plupart des patients atteints de myosite soient pourtant de jeunes adultes en bonne santé, la mortalité associée à ce type d'infections est très élevée, allant de 80 à 100% des cas (118). Les symptômes des myosites nécrosantes peuvent être non spécifiques et

trompeurs, ne révélant pas clairement l'atteinte des muscles squelettiques profonds. La peau recouvrant les muscles infectés a généralement un aspect normal jusqu'à un stade avancé de l'infection. Cette apparence externe « silencieuse » contraste avec la douleur importante et la sensibilité de la zone infectée. La présentation clinique classique consiste en une fièvre de bas grade, une douleur exquise souvent hors de proportion par rapport à l'examen clinique, un gonflement et une induration du muscle affecté. A un stade avancé de l'infection, peuvent apparaître sur la peau, érythème, chaleur, pétéchies, bulles et vésicules. L'infection peut progresser pendant plusieurs heures et impliquer des groupes musculaires contigus et les tissus mous environnants. A un stade variable, pouvant durer jusqu'à une semaine, la myosite nécrosante peut se présenter comme un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, malaise, myalgies, arthralgies, nausée, vomissements et diarrhée. A un stade intermédiaire, les symptômes sont clairement marqués par une escalade de la douleur musculaire, un gonflement, des spasmes, une incapacité à soulever un poids, une toxicité systémique, un érythème cutanée, des bulles et ampoules. L'apparition du choc peut être rapide avec le développement du SCTS. Chez de nombreux patients, l'hypotension et la défaillance rénale précèdent les manifestations cutanées de 4 à 8h (7).

Les deux autres infections que nous avons classées dans cette catégorie « infections profondes de la peau et des tissus mous » sont :

- **Phlegmon des gaines (ténosynovite) :** le phlegmon des gaines est une ténosynovite (inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale) infectieuse des gaines des fléchisseurs des doigts. L'infection est localisée au doigt et/ou s'étend à l'avant-bras en fonction de la gaine infectée. Les signes fonctionnels sont : douleur pulsatile, insomniante, tout le long de la gaine jusqu'au pli de flexion du poignet (voire de l'avant-bras) et impotence fonctionnelle. L'infection est secondaire à une inoculation septique directe, à un panaris mal traité, ou une infection nosocomiale post-opératoire. Les phlegmons des gaines sont rares, mais très graves par les séquelles fonctionnelles qu'ils peuvent entraîner. Il existe plusieurs stades évolutifs : le phlegmon initialement exsudatif devient purulent avant d'entraîner une fonte purulente de tous les tissus infectés. Le traitement est donc urgent et exclusivement chirurgical.
- **Bursite (hygroma) :** la bursite infectieuse est une infection d'une bourse séreuse extra-articulaire (rotulienne, oléocranienne). Une bourse séreuse est une poche constituée de tissu conjonctif contenant du liquide synovial. Elle facilite le glissement des muscles et tendons auxquels elle est annexée (par exemple sur la partie externe d'une articulation). Une bursite survient le plus souvent après une colonisation par une plaie cutanée d'une

bursite traumatique non infectieuse. Elles sont souvent accompagnées de douleurs associées aux mouvements de l'articulation ou des tendons.

5.5 Infections de la sphère ORL

Au niveau de la sphère ORL, le SGA peut être responsable d'**angines**, ainsi que d'**otites** ou de **sinusites** suppurées. Parmi ces infections l'angine est de loin la plus fréquente, avec environ 500 millions de cas par an dans le monde (11), et concerne surtout l'enfant d'âge scolaire. La **scarlatine** est également classée parmi les infections de la sphère ORL s'agissant d'une angine compliquée de manifestations toxiniques systémiques.

5.5.1 Pharyngite aiguë

La pharyngite (ou angine), est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales palatines voire de l'ensemble du pharynx. Elle constitue un syndrome qui associe une fièvre, une gêne douloureuse à la déglutition (odynophagie), et des modifications de l'aspect de l'oropharynx. L'angine érythémato-pultacée du SGA est caractérisée par des amygdales gonflées, rouges, recouvertes d'un enduit ou de points blanchâtres. Parmi les bactéries responsables d'angines et justifiant un traitement antibiotique adapté se trouvent : *Corynebacterium diphteriae*, *Fusobacterium nucleatum/Treponema vincenti* (angine ulcéro-nécrotique ou angine de Vincent) et *Streptococcus pyogenes,* la plus fréquemment rencontrée. Les angines bactériennes hors SGA sont beaucoup plus rares et se différencient facilement de l'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée à SGA par le tableau clinique différent. En revanche, la distinction entre angine à *Streptococcus pyogenes* et certaines angines virales est plus difficile et ne peut pas se limiter à la simple clinique. On estime que l'angine érythémateuse est due au SGA dans seulement 15 à 25% des cas chez l'adulte, et 25 à 50% des cas chez l'enfant, notamment à l'occasion de phénomènes épidémiques (119), mais reste exceptionnelle avant l'âge de 3 ans.

Si les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours et ce, même en l'absence de traitement antibiotique, dans de rares cas, elles peuvent donner lieu à des complications septiques locorégionales, à type d'**otite**, **sinusite**, **mastoïdite**, **phlegmon périamygdalien**, **abcès rétropharyngé**, **adénite** ou **cellulite cervicale** (120), et à des **syndromes post-streptococciques** tels que RAA et GNA. Du fait de l'existence de telles complications, il a été longtemps admis en France, de traiter systématiquement par antibiotique toutes les angines. Mais l'incidence de ces complications devenant très faible dans les pays industrialisés, le bénéfice de l'antibiothérapie systématique au regard des inconvénients individuels et collectifs qu'elle entraîne a poussé la communauté médicale à revoir ses pratiques.

La prise en charge des angines a changé radicalement en 1996. Afin de limiter l'extension de la résistance bactérienne de plus en plus décrite dans le cadre d'infections communautaires,

mais également de limiter les dépenses inutiles, des recommandations concernant la prise en charge des infections ORL sont établies par la SPILF (119) puis par l'ANSM (anciennement AFSSAPS) en 1999, réactualisées en 2011 (121). Elles limitent l'antibiothérapie pour les angines érythémateuses aux seules angines à SGA dépistées par un test de diagnostic rapide (TDR) disponible en cabinet de ville.

Pour rappel, devant une angine érythémateuse, les recommandations actuelles de l'ANSM préconisent :

- de pratiquer un TDR chez tous les enfants à partir de 3 ans (inutile avant l'âge de 3 ans) et chez les adultes ayant un score clinique de Mac-Isaac ≥ 2
- seul un TDR positif confirme l'étiologie à SGA et justifie la prescription d'antibiotiques
- un TDR négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique. Seuls les traitements antalgiques et antipyrétiques sont utiles.

5.5.2 Scarlatine

La scarlatine débute brusquement par une fièvre à 39-40°C, des frissons, douleurs pharyngées et vomissements. Le patient présente au préalable une angine aiguë, suivie 24 à 48 heures après par un exanthème maculeux sans intervalle de peau saine dominant aux plis de flexion, une glossite (langue framboisée) d'évolution cyclique, et une desquamation post-éruptive en lambeaux au niveau des extrémités. En revanche, les formes frustres sont fréquentes. La souche infectante porte une ou plusieurs toxines érythrogènes (Spe), souvent acquises par conversion phagique : il s'agit d'une manifestation toxinique du SGA.

5.6 Infections ostéo-articulaires

Le SGA peut être responsable d'infections ostéo-articulaires à type d'arthrites septiques et d'ostéomyélites. D'après Ryan *et al.*, le SGA serait à la troisième position (7%), derrière *S. aureus* (39%) et le pneumocoque (10%) des germes les plus fréquemment mis en évidence dans les infections articulaires (122). L'arthrite septique est une urgence thérapeutique. Elle engage le pronostic vital, du fait du risque de septicémie, et le pronostic fonctionnel, avec le risque de séquelles articulaires. Notons que les manifestations initiales du rhumatisme articulaire aigu, une complication post-streptococcique, peuvent mimer une arthrite septique mais il ne s'agit en aucun cas d'un processus infectieux.

Le SGA peut également engendrer des ostéites, par inoculation directe, ou extension par contiguïté d'un foyer septique cutané, ou des ostéomyélites (plus fréquentes chez les enfants) : infections osseuses acquises par voie hématogène. Dans ce dernier type d'infections, le SGA serait le second germe le plus fréquent, après *S. aureus* (123).

5.7 Infections gynéco-obstétricales

Le SGA peut être responsable d'infections gynéco-obstétricales à type de vulvo-vaginites, et d'endométrites, voire de péritonites pelviennes notamment en post-partum définissant les fièvres puerpérales. La fièvre puerpérale est due à la pénétration du SGA dans l'utérus après l'accouchement. Les patientes d'obstétrique sont particulièrement vulnérables aux infections invasives à SGA acquises *via* la rupture des barrières cutanées et muqueuses au moment de la délivrance. L'infection est d'abord locale, au niveau de l'endomètre, mais en l'absence de traitement efficace, évolue dans la plupart des cas en quelques semaines vers une septicémie mortelle. Le délai moyen de survenue des symptômes est relativement long, de 4 à 7 jours après l'accouchement. L'incidence des fièvres puerpérales était estimée à 0,06 cas pour 1.000 naissances dans une étude américaine de la fin des années 90 (124). Le taux de létalité dû aux fièvres puerpérales a été estimé à 3,5% dans cette même étude, bien inférieur aux taux rapportés à la fin du 19ème siècle avec près de 25 à 30% de décès. L'origine de l'infection peut être endogène, le SGA étant présent initialement chez la patiente, ou nosocomiale, due à la transmission du SGA par le biais du personnel soignant notamment. Les épidémies rapportées d'infections invasives du post-partum à SGA sont généralement associées à une exposition à du personnel soignant infecté (125–128), et quelques rares cas de transmission attribuée à un autre patient (129), ou un équipement hospitalier contaminé (bidet (130), pomme de douche (131)). Les cas de transmissions nosocomiales peuvent être prévenus par des mesures d'hygiène renforcées, et doivent faire l'objet d'investigations afin de limiter le risque d'épidémie. En France, un guide a été rédigé en 2006 par le CSHPF concernant la prévention et l'investigation des infections hospitalières à *S. pyogenes* (132). Il rappelle, entre autre, l'importance du lavage des mains et l'obligation du port du masque chirurgical pour les sages-femmes et accoucheurs, ainsi que pour tout le personnel présent en salle d'accouchement et les accompagnants en cas de symptômes ORL.

5.8 Infections pleuro-pulmonaires

Le SGA peut être responsable de pneumopathies et pleurésies purulentes. Les pneumonies représentent 11 à 17% des infections invasives selon les études épidémiologiques (80,105). Les pneumonies à SGA sont souvent associées au SCTS et au décès. Des cas d'épidémies ont été décrits, notamment un cas groupé de pneumonies à SGA au sein d'une famille (133).

5.9 Infections intra-abdominales

Le SGA peut être responsable d'infections intra-abdominales à type de péritonite.

5.10 Infections cérébro-méningées

D'après le réseau de surveillance français EPIBAC, les cas de méningites représentaient seulement 2% de l'ensemble des infections invasives à SGA en 2003. Ce type de présentation clinique est donc très rare.

5.11 Complications post-streptococciques

Les complications post-streptococciques sont des affections inflammatoires aseptiques à pathogénie auto-immune. On distingue :

- le **rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou maladie rhumatismale** avec atteintes articulaire, mais également cutanée, du système nerveux central, et surtout cardiaque définissant la **cardiopathie rhumatismale chronique (CRC**) ;
- la **glomérulonéphrite aiguë (GNA)** de pronostic souvent favorable ;
- la **chorée de Sydenham** (ou danse de Saint-Guy) parfois associée à des atteintes rhumatismale et cardiaque ;
- l'érythème noueux et le purpura rhumatoïde qui peuvent relever d'une étiologie streptococcique.

Ces maladies post-streptococciques se déclarent généralement 1 à 6 semaines après une infection initiale à SGA, symptomatique ou non. Le processus exact de la pathogenèse n'est pas complètement élucidé mais est clairement auto-immun. Des dépôts de complexes immuns pourraient jouer un rôle, ainsi que des communautés de structure entre des antigènes streptococciques liés aux protéines M ou aux toxines, et des macromolécules tissulaires de l'hôte telles que laminine, myosine, collagène… (134). Certains types M auraient un pouvoir plutôt néphritogène ou rhumatogène.

D'après Carapetis *et al.,* la prévalence mondiale des infections sévères à SGA serait au moins de 18,1 millions de cas avec 1,78 million de nouveaux cas chaque année. Et la plus grande part de ces infections serait représentée par les maladies cardiaques rhumatismales (CRC), avec une prévalence d'au moins 15,6 millions de cas dont 282 000 nouveaux cas et 233 000 décès chaque année (11). Là où les infections invasives à SGA représentent 663 000 nouveaux cas et 163 000 décès chaque année. Les complications post-streptococciques représentent donc un poids non négligeable des infections sévères à SGA au niveau mondial touchant surtout les pays en voie de développement.

5.11.1 Rhumatisme articulaire aigu (RAA)

Le RAA (« *acute rheumatic fever* » en anglais), ou maladie de Bouillaud, est une complication inflammatoire retardée, possible et grave des infections ORL à SGA. Elle est due à

une réponse auto-immune tardive à une infection à SGA non traitée. Elle peut entraîner à moyen et long terme une atteinte des valves cardiaques définitive avec risque vital définissant la cardiopathie rhumatismale chronique (CRC ou « *rheumatic heart disease* » en anglais). Il s'agit de la première cause évitable de maladie cardiaque de l'enfance dans les pays en voie de développement (11). Le tableau de la maladie peut comprendre un ou tous les signes cliniques et symptômes suivants : arthrite (d'une ou plusieurs articulations), fièvre, cardite, éruption cutanée, chorée de Sydenham (mouvements incontrôlés) et nodules sous-cutanés. En général la maladie peut durer jusqu'à 3 mois et guérit sans traitement. Le RAA peut survenir de façon répétée chez les personnes qui, de manière continue, sont fortement exposées aux SGA dans leur environnement. Les CRC se présentent sous la forme de lésions des valves du cœur suite à des attaques répétées de RAA. Les valves deviennent rigides et fibrineuses. Si la CRC n'est pas diagnostiquée et prise en charge assez tôt, elle peut dégénérer en insuffisance cardiaque et conduire à un décès prématuré.

Le diagnostic de RAA est posé d'après la présence de critères définis, les critères de Jones, révisés par une directive de l'OMS, associés à une preuve d'une infection streptococcique récente et à un syndrome inflammatoire. Le diagnostic indirect des infections à SGA a ici toute sa place avec la cinétique des anticorps ASLO et ASDOR.

L'incidence du RAA est très faible actuellement en France métropolitaine, et dans la majorité des pays industrialisés (135) mais reste élevée dans les pays en développement. Cependant, ce tableau doit être tempéré par l'observation récente d'épidémies touchant certaines communautés aux États-Unis notamment (136–141), sans qu'il soit donné d'explication pour le moment : mutation des souches ou, plus vraisemblablement, négligence accrue des patients et des praticiens envers les infections ORL et coût des assurances maladies. En France, l'incidence la plus élevée du RAA est retrouvée en Outre-mer, notamment en Nouvelle-Calédonie qui possède une incidence annuelle de 86 cas pour 100 000 parmi les enfants de 5 à 19 ans en 2002 (142). La *Figure 17* indique la prévalence des cardiopathies rhumatismales chroniques au niveau mondial.

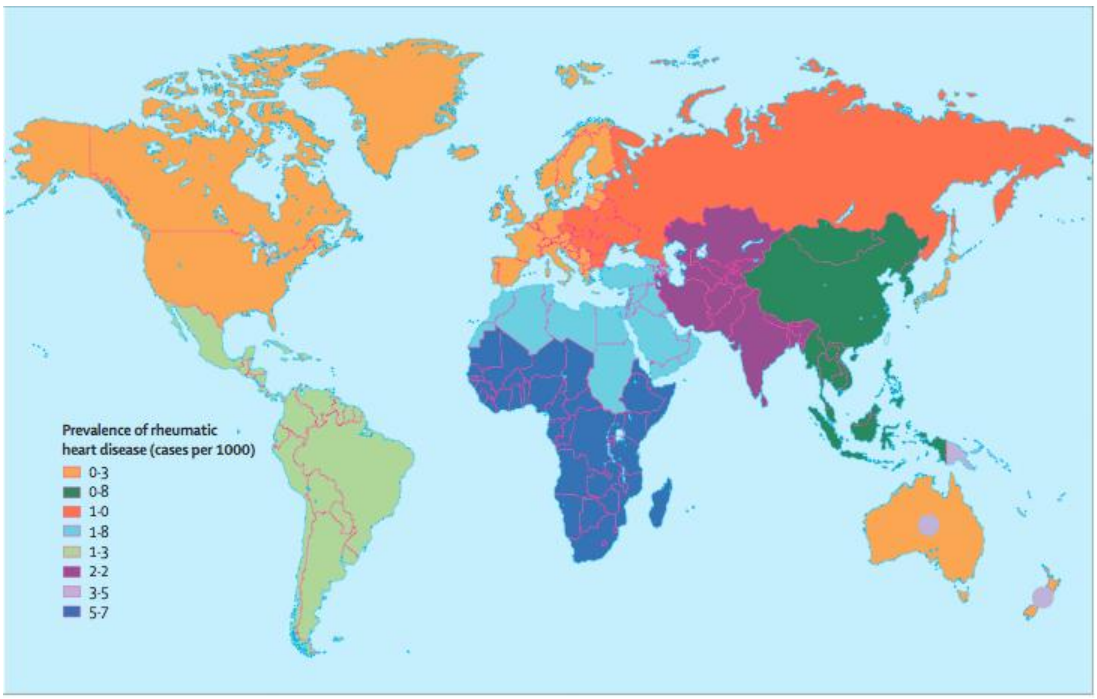


Figure 17 : Prévalence mondiale des cardiopathies rhumatismales chroniques parmi les enfants âgés de 5 à 14 ans (11).

Les cercles à l'intérieur de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande représentent les populations indigènes et des îles du Pacifique.

La *Figure 17* montre les résultats d'une revue systématique de 2005 réalisée par Carapetis *et al.* (11). Elle met en évidence que les CRC sont hautement prévalentes dans certaines régions et beaucoup moins dans d'autres. La prévalence la plus élevée a été trouvée en Afrique Sub-saharienne, dans la région du Pacifique ainsi que chez les aborigènes d'Australie et Maoris de Nouvelle-Zélande. Les prévalences modérées sont retrouvées dans le Sud de l'Asie centrale et en Afrique du Nord et Moyen-Orient. Les CRC sont apparemment moins communes dans de nombreux pays asiatiques et en Amérique latine. Mais les informations fiables sur l'incidence du RAA et du CRC sont rares et probablement sous-estimées car sous-diagnostiqués et peu surveillées dans les pays en développement. Dans certains pays cependant, des données sur le RAA tirées de registres scolaires locaux donnent des informations utiles sur les tendances de ces complications post-streptococciques.

5.11.2 Glomérulonéphrite aiguë (GNA)

La GNA est moins fréquente que le RAA et beaucoup moins sévère. Les manifestations cliniques de la GNA incluent : œdème de la face et des extrémités, hypertension, hématurie, anomalie des sédiments urinaires, décroissance des taux de complément dans le sérum, avec fièvre modérée. La période de latence suivant une infection cutanée (cas le plus fréquent) varie de 3 à 6 semaines, elle est de 1 à 2 semaines après une infection pharyngée. Les attaques

récurrentes de glomérulonéphrites ne sont pas responsables d'une sévérité accrue de la maladie et, en général, il n'y a pas de dommages permanents du rein chez les enfants. D'après Bisno *et al.,* moins de 1% des enfants développent une défaillance rénale sévère ou irréversible, mais il y aurait plus de cas de glomérulonéphrite chronique ou d'hypertension parmi les adultes. La GNA fait suite à des infections avec un nombre limité de types M du SGA (19). Le type M12 est le plus fréquemment retrouvé comme responsable de GNA suite à une pharyngite, tandis que le type M49 est plus souvent retrouvé dans les GNA suite à une pyodermite. Il n'existe pas de marqueur biologique fiable permettant de différencier les streptocoques nephritogènes des non nephritogènes.

6. Sensibilité aux antibiotiques

Le SGA est une bactérie plutôt sensible aux antibiotiques. Il est naturellement sensible aux béta-lactamines (avec une CMI très basse à la pénicilline G ≤ 0,01 mg/L), aux macrolides, lincosamines et streptogramines (MLS), au chloramphénicol, à la rifampicine, aux tétracyclines, aux furanes, au cotrimoxazole, aux glycopeptides. En revanche, comme tous les streptocoques, le SGA est naturellement résistant aux aminosides, avec un bas niveau de résistance et une synergie conservée avec les béta-lactamines ou les glycopeptides ; aux quinolones et aux polymyxines.

Mis à part les béta-lactamines, les MLS et la tétracycline sont parmi les antibiotiques les plus utilisés pour le traitement des infections à SGA. Nous allons décrire les résistances acquises concernant ces familles d'antibiotiques qui possèdent une incidence thérapeutique.

6.1 Béta-lactamines

Streptococcus pyogenes, comme tous les streptocoques béta-hémolytiques, est très sensible aux pénicillines. Il n'a jamais été décrit de mécanisme de résistance acquis aux béta-lactamines (pas de pénicillinase). Et malgré la très grande sensibilité de ce germe aux antibiotiques, nous verrons que dans certaines infections sévères, le problème sera pour l'antibiotique de pouvoir atteindre sa cible pour agir au lieu de l'infection. Les béta-lactamines ont montré une efficacité réduite *in vivo* sur les inoculum importants, constitués d'un grand nombre de micro-organismes en phase stationnaire de croissance (143). Cet effet pourrait être expliqué par l'absence d'expression de certaines protéines liant les pénicillines (PLP), cible des béta-lactamines, pendant la phase stationnaire (144). Dans les DHBN, le traitement chirurgical sera presque toujours nécessaire, en complément de l'antibiothérapie pour pouvoir juguler l'infection.

6.2 Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS)

Bien que les pénicillines restent l'antibiotique de choix dans le traitement des infections à SGA, les macrolides et lincosamides gardent une place importante dans certaines situations. Les macrolides sont souvent recommandés en deuxième intention, dans le traitement des infections à SGA type pharyngite, chez les patients allergiques aux béta-lactamines (82). Et la clindamycine a montré une efficacité supérieure aux béta-lactamines dans certaines infections sévères à SGA (144,145). Cela viendrait de son mécanisme d'action, par inhibition de la synthèse protéique, indépendant de la taille de l'inoculum. En outre, la clindamycine empêche la synthèse des toxines bactériennes (effet anti-toxinique), et facilite la phagocytose du SGA par inhibition de la synthèse de la protéine M (146,147).

L'augmentation des SGA résistants aux macrolides est une préoccupation mondiale, en lien avec une augmentation de la consommation de ces antibiotiques (148,149). Deux mécanismes de résistance acquis aux MLS existent chez le SGA : une modification de la cible ribosomale, portée par les gènes *erm*, et un mécanisme d'efflux porté par le gène *mef*(A) (150).

La fréquence des résistances aux MLS est très variable selon les pays, plutôt élevée en Europe et faible aux États-Unis. En France, les données du CNR-Strep qui reçoit des souches de SGA de tout le territoire, montrent une diminution de la fréquence des souches résistantes à l'érythromycine depuis une dizaine d'année. Alors qu'en 2002 près de 20% de souches de SGA étaient résistantes à l'érythromycine, en 2012 la fréquence n'était plus que de 4,3% d'après les résultats du CNR.

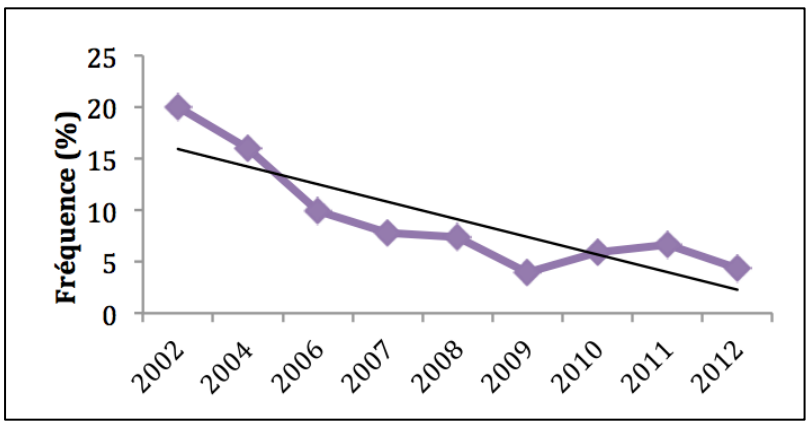


Figure 18 : Évolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte de 2002 à 2012 (d'après le rapport d'activité du CNR-Strep de 2012).

6.2.1. Modification de la cible

Ce mécanisme de résistance est le principal observé en France pour le SGA. Il correspond à la méthylation par des méthylases (Erm) d'une adénine à la position 2058 de l'ARN ribosomal 23S, point de liaison commun aux macrolides, lincosamides et streptogramines B. Cette modification entraîne une résistance croisée aux MLS : il s'agit du phénotype MLS_B. Cette

résistance est codée par des gènes *erm* (*erythromycin ribosome methylase*) portés par des plasmides ou des transposons. Plusieurs classes de gènes *erm* ont été décrites et classées selon la similitude des séquences peptidiques déduites. Pour le SGA trois gènes *erm* ont été identifiés : *erm*(TR) (sous-groupe de la classe *erm*(A)), *erm*(B) et *erm*(T) (151). Il existe actuellement plus d'une trentaine de classes de gènes *erm* correspondant à autant de classes de protéines Erm. Si les divers gènes *erm* confèrent globalement une résistance croisée aux MLS_B, différents niveaux de résistance peuvent être observés selon que le gène est responsable d'une monométhylation (bas niveau de résistance à l'érythromycine) ou d'une diméthylation (haut niveau de résistance). L'expression des gènes *erm* peut être inductible (observation d'un antagonisme érythromycine-clindamycine autour du disque de la clindamycine) ou constitutive. Dans le cas de la résistance inductible, la méthylase n'est pleinement synthétisée qu'en présence de certains MLS inducteurs. Quand la résistance est constitutive, la méthylase est produite tout au long de la croissance bactérienne sans nécessité d'inducteur. Le gène *erm*(B) correspond à un phénotype MLS_B constitutif, tandis que les gène *erm*(TR) et *erm*(T) (152) correspondent à un MLS_B inductible.

6.2.2. Efflux

Le gène responsable du mécanisme d'efflux chez le SGA est le gène *mef(*A). Essentiellement répandu chez les streptocoques, ce gène code pour une pompe d'efflux de la famille MFS (*major facilitator superfamily*) qui tire son énergie de la force proton motrice. Cette pompe a pour seuls substrats connus les macrolides à 14 (excepté la télithromycine) et 15 atomes : il s'agit du phénotype M. Les macrolides à 16 atomes, la clindamycine, ou a streptogramine B restent actives sur les souches possédant ce mécanisme de résistance, même après induction par l'érythromycine. Les souches de streptocoques portant *mef(*A) sont résistantes à des concentrations faibles ou moyennes de macrolides. Des souches de SGA ont été décrites portant à la fois *erm*(B) et *mef(*A), elles présentent un phénotype MLS_B (153).

6.3 Tétracyclines

Les cyclines ne sont pas utilisées en routine pour le traitement des infections à SGA en France. Leur emploi est limité sur notre territoire au traitement de l'acné, de certaines infections ostéo-articulaires, et bactéries intracellulaires. Pour autant, les résistances du SGA aux cyclines existent, et leur fréquence parmi les souches de SGA varie grandement d'une région à l'autre du globe. En France, le CNR-Strep a rapporté en 2012 une résistance à la tétracycline chez environ 12% des souches de SGA. Tandis que par exemple, une étude tunisienne de 2011 rapportait 70% de résistance à la tétracycline parmi des souches responsables d'infections invasives et non invasives (154). Une fréquence importante de co-résistance macrolides-tétracycline dans des

souches de SGA a été rapportée dans plusieurs pays, notamment au Danemark (155) et en Italie (156), en général dû à la présence de gènes de résistances associés sur un même élément mobile. L'utilisation de la tétracycline pourrait ainsi être considérée comme un facteur de sélection des souches résistantes aux macrolides.

Deux types de mécanismes de résistance à la tétracycline ont été décrits pour le SGA : une protection de la cible ribosomale codée par les gènes *tet*(M) et *tet*(O), et un efflux codé par *tet*(L) et *tet*(K).

7. Prise en charge des infections

Nous allons aborder dans ce chapitre, la prise en charge de trois types d'infections à SGA dont une infection non invasive, l'angine, et deux infections concernant la peau et les tissus mous : l'érysipèle et la fasciite nécrosante, éventuellement associés au SCTS. Nous verrons que ces tableaux cliniques très divers ont pour conséquence des prises en charge également radicalement différentes.

7.1 Angine

Le traitement antibiotique, et parfois chirurgical, des angines à SGA est recommandé afin d'éviter d'une part les complications loco-régionales potentiellement graves (phlegmon de l'amygdale, voire abcès rétro-pharyngé pouvant nécessiter une intubation), et d'autres part, les complications post-streptococciques du SGA (en particulier RAA, GNA…). L'ANSM recommande de traiter les angines documentées à SGA par amoxicilline en 1ère intention, 2 g/jour ou 50 mg/kg/j chez l'enfant en 2 prises, pendant 6 jours. En cas d'allergie aux pénicillines, peuvent être utilisés : les céphalosporines de 2ème génération (C2G) cefuroxime-axetil (chez l'adulte) ou les C3G (cefpodoxime ou cefotiam). En cas de contre-indication aux béta-lactamines, ce sont les macrolides qui sont recommandés en traitement de 3 ou 5 jours (121).

7.2 Érysipèle

La prise en charge d'un érysipèle sans complications est simple : une antibiothérapie seule est suffisante. Les antibiotiques utilisables en première intention sont les béta-lactamines. La pénicilline G injectable est l'antibiotique de référence, administrée dans les cas initialement graves, elle nécessite l'hospitalisation du patient. La posologie est de 10-20 millions d'unités par jour en 4 à 6 perfusions par jour. L'amoxicilline par voie orale 3 à 4,5 g par jour est réservée aux formes simples, administrée jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours. En cas d'allergie aux béta-lactamines, la pristinamycine 2 à 3 g par jour en trois prises, un macrolide ou la clindamycine peuvent être

utilisés. Notons que l'utilisation des AINS au cours des DHB est contre indiquée, elle pourrait favoriser la survenue de FN (113).

7.3 DHBN +/- FN +/- SCTS

Les DHBN-FN sont une urgence médicochirurgicale mettant en jeu le pronostic vital. Le diagnostic de DHBN-FN doit d'emblée faire admettre le malade en réanimation pour une prise en charge médicochirurgicale qui repose sur trois objectifs prioritaires :

- commencer sans délai le traitement symptomatique de l'état septique ;
- prescrire une antibiothérapie appropriée ;
- décider avec le chirurgien des modalités du geste chirurgical initial (113).

7.3.1 Traitement symptomatique

Ce traitement non spécifique, consiste à prendre en charge l'état septique grave du patient et le SCTS fréquemment associé, d'où la nécessité de l'hospitalisation en réanimation. Le traitement repose essentiellement sur la correction de l'hypovolémie, le recours éventuel à des amines vasopressives, tout en assurant une ventilation mécanique si nécessaire, le maintien de l'équilibre nutritionnel, la prévention et la correction des anomalies hydroélectrolytiques associées. Un traitement anticoagulant efficace est nécessaire dans ce tableau où l'état inflammatoire et infectieux, et l'immobilisation prolongée entraînent un haut risque de thrombose.

7.3.2 Antibiotiques

Le traitement des infections invasives type DHBN à SGA n'a pas beaucoup évolué depuis une vingtaine d'années. Déjà en 1993, Wood et *al.* énonce qu'un diagnostic précoce associé à un traitement par pénicilline et un débridement radical sont nécessaires à la guérison des infections invasives présentant un SCTS (157). Le traitement antibiotique reste l'adjuvant indispensable du traitement chirurgical. Compte tenu des thromboses vasculaires responsables de la nécrose réduisant la pénétration locale des antibiotiques, ce traitement a essentiellement pour objectif de limiter la progression de l'infection et la dissémination hématogène (113). La SPILF en France et l'IDSA (114) aux États-Unis, recommandent la même association de pénicilline et clindamycine, dans les cas de DHBN-FN à SGA et SCTS. Les pénicillines continuent à être utilisées en probabiliste du fait de la résistance fréquente aux macrolides. La clindamycine réduirait la mortalité des patients atteints de FN (158), et une étude rétrospective a montré que cette combinaison d'antibiotiques serait la plus efficace pour le traitement des infections invasives à SGA (159).

7.3.2 Chirurgie

Une exploration des fascia et un débridement (excision de tissus nécrotiques) rapide et agressif des tissus profonds suspectés d'être le siège de l'infection à SGA sont indispensables. Du fait de la nécrose de l'hypoderme et des thromboses vasculaires, les antibiotiques atteignent difficilement ces zones, siège d'un inoculum important, d'où l'importance du geste chirurgical et de l'excision précoce et la plus complète possible des tissus nécrosés. En cas de prise en charge retardée, l'intervention chirurgicale peut devenir impossible à cause d'un choc profond ou de l'extension de l'infection à des régions vitales impossibles à exciser.

7.3.3 Caisson hyperbare

Les analyses objectives de l'efficacité du traitement par oxygène hyperbare sont peu nombreuses dans les FN à SGA. Une étude de 1990 suggère que l'oxygène hyperbare réduirait la mortalité et la nécessité de chirurgies d'exérèse supplémentaires dans tous les types de FN, quel que soit le germe en cause (160). Dans tous les cas, si l'oxygénothérapie hyperbare est employée, elle ne doit en aucun cas conduire à retarder une intervention chirurgicale.

7.3.4 Immunoglobulines intraveineuses

Un traitement permettant de neutraliser spécifiquement les toxines circulantes du SGA serait très prometteur, mais il n'existe pas d'anticorps spécifiques commercialisés. L'utilisation des immunoglobulines par voie intraveineuse (IGIV) comme thérapeutique adjuvante des SCTS a fait l'objet de plusieurs études, mais son bénéfice clinique reste encore aujourd'hui controversé. Bien que quelques *case reports* décrivent une utilisation efficace d'immunoglobulines polyclonales IV dans le traitement du SCTS (161,162), le rôle, s'il existe, de cette thérapeutique reste encore à définir. Une étude observationnelle prospective suédoise, la plus grande à ce jour, a été conduite entre 2002 et 2004 et incluait 67 patients avec SCTS. Elle a montré que l'utilisation des IGIV avait un effet significatif sur l'amélioration de la survie avec une survie à 28 jours de 87% dans le groupé traité par IVIG comparé à 50% dans le groupe non traité (163). Un biais de cette étude pourrait être la présence de davantage de cas de FN dans le groupe traité par IVIG induisant une prise en charge globale (antibiothérapie, chirurgie) d'emblée plus agressive, tandis que le groupe non traité comprenait plus de DHB. Au final, l'étude conclut tout de même sur l'intérêt de l'utilisation des IVIG comme thérapie adjuvante sure contribuant à l'augmentation de la survie dans les cas de SCTS. Une explication de l'efficacité des IGIV pourrait être qu'elles fournissent des anticorps neutralisants ou protecteurs au patient. Le plasma issu de patients souffrant d'infections invasives sévères à SGA et ayant reçu des IGIV, inhibe la prolifération de lymphocytes T induite par des superantigènes streptococciques ainsi que la production de cytokines (164). D'autre part, des anticorps opsonisants dirigés contre la protéine

M1 ont été mis en évidence dans des IGIV poolées. La combinaison d'anticorps anti-M1 et d'anticorps neutralisant les superantigènes présents dans les IGIV devraient contribuer à la diminution de la mortalité en réduisant la charge bactérienne et en neutralisant les effets des toxines chez les patients avec infections sévères à SGA (165).

Une enquête canadienne réalisée en 2006 auprès de cliniciens, a étudié leur attitude concernant la prise en charge des infections sévères à SGA (166). Bien que la majorité des cliniciens recommandent l'utilisation des immunoglobulines, une importante variabilité existe entre eux quant aux indications d'utilisation, à la dose, et au moment de l'administration.

La SPILF précise concernant les immunoglobulines, que bien que leur efficacité n'ai pas été clairement démontrée dans les DHBN-FN, leur utilisation pourrait être proposée dans les formes avec SCTS (113). Au CHU de Toulouse, les immunoglobulines ne sont que très peu utilisées dans ce contexte (un seul patient concerné dans notre étude), et l'attitude dépend du médecin. Étant donnée que des lots différents d'immunoglobulines contiennent des quantités variables d'anticorps neutralisant les toxines, et le manque évident d'études cliniques démontrant leur efficacité, l'IDSA indique ne pas pouvoir recommander avec certitude l'utilisation des immunoglobulines IV dans le traitement du SCTS (114).

La mortalité hospitalière des DHBN-FN doit pouvoir être réduite à la condition d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge médico-chirurgicale immédiate. La gravité de l'état septique, l'âge et une pathologie sous-jacente sont des facteurs de risque de mortalité. La précocité du geste opératoire dans les premières 24 heures suivant l'admission est un déterminant majeur du pronostic. Le retard au diagnostic et un attentisme sous antibiothérapie adaptée peuvent expliquer pour partie un certain nombre d'évolutions défavorables.

8. Vaccin

Il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin disponible pour prévenir les infections à SGA. En revanche, plusieurs candidats-vaccins sont à l'étude à des étapes variées de développement préclinique et clinique. Bien qu'il y ait un espoir que l'un de ces candidats-vaccins franchisse d'ici la prochaine décennie, l'étape de mise sur le marché, un seul de ces vaccins est entré en phase d'essais cliniques durant ces 30 dernières années.

Le développement d'un vaccin sûr est un véritable challenge, les chercheurs sont confrontés à plusieurs obstacles : le nombre important de types uniques (plus de 160 types *emm* différents), les variations antigéniques au sein du même type, de grandes variations dans la distribution géographique des types, et la production d'anticorps responsables de réactions croisées avec certaines protéines humaines pouvant engendrer une maladie auto-immune chez l'hôte. Historiquement, le développement de ces vaccins s'est focalisé sur la partie N-terminale

de la protéine M. Le premier vaccin ayant franchit avec succès les phases I/II des études cliniques en 2004-2005 est un vaccin constitué de protéines M recombinantes à 26-valences (M1.0, M1.2, M2, M3, M5, M6, M11, M12, M14, M18, M19, M22, M24, M28, M29, M33, M43, M59, M75, M76, M77, M89, M92, M94, M101, M114) : StreptAvax® (ID Biomedical) (167–169). Des études récentes menées en Amérique du Nord ont montré que les types *emm* présents dans le vaccin à 26 valences en cours de développement couvraient 79% des isolats d'infections invasives retrouvés aux États-Unis entre 2000 et 2004 (170), et 85% des isolats de pharyngites retrouvés aux États-Unis et au Canada entre 2000 et 2007 (171). Il s'agit actuellement du vaccin le plus avancé dans les phases de développement. D'autres cibles vaccinales ont été recherchées, avec un intérêt particulier pour des antigènes conservés du SGA afin de cibler une majorité de souches. Plusieurs stratégies ont été utilisées : l'utilisation de la région conservée de la protéine M (StreptInCor (172)), et l'utilisation d'autres facteurs de virulence du SGA tels que peptidase C5a, carbohydrates, protéines liant la fibronectine, cystéine protéase (SpeB) et pili. Mais aucun de ces vaccins n'a franchi pour l'instant la phase des études cliniques (17).

9. Épidémiologie des infections invasives

9.1 Mondiale

Carapetis *et al.* ont effectué une revue de la littérature et estiment qu'il y aurait au minimum 517 000 décès chaque année dans le monde dus à des infections sévères à SGA, comprenant à la fois les RAA, CRC, glomérulonéphrite post-streptococcique et infections invasives (11). Les données épidémiologiques issues des pays en développement concernant ces maladies sont rares, surtout en ce qui concerne les infections invasives à SGA. D'après cette revue, en 2005 une seule étude était publiée concernant les infections invasives à SGA dans un pays en développement. Elle concernait l'étude des bactériémies à SGA chez les enfants kenyans et rapportait une incidence globale était de 13 cas pour 100 000 habitants chaque année avec un taux de létalité de 25%. Les auteurs suggèrent que cette incidence pourrait être équivalente dans les autres catégories d'âge. Ils estiment qu'il y aurait plus de 660 000 cas d'infections invasives à SGA tous les ans dont 97% concerneraient les pays en voie de développement.

Concernant les pays développés, des réseaux de surveillance des infections invasives à SGA ce sont organisés. L'OMS a créé un groupe de travail sur les maladies à SGA. Le programme Strep-EURO permet une surveillance prospective des infections sévères à SGA dans 11 pays répartis à travers tout l'Europe (Chypre, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Roumanie, Suède et Royaume-Uni). En 2003-2004, l'étude européenne rapportait des taux d'incidence variant entre 0,30 et franchissant les 3 pour 100 000 habitants dans les pays du Nord de l'Europe (99). Au Canada, et plus particulièrement dans la province de Québec, les infections invasives à SGA font l'objet d'une déclaration obligatoire depuis 1995

(http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/mado/vigie_surveillance.php). D'après le rapport de 2012, l'incidence des infections invasives à SGA au Québec variait de 2,1 à 16,2 cas pour 100 000 habitants en fonction de la région. En Australie, des études récentes rapportent des taux d'incidence annuels très variables en fonction de la zone géographique allant de 2,7 pour 100 000 habitants dans l'État de Victoria au climat tempéré (173) jusqu'à 10,3 dans la population non indigène et 82,5 pour 100 000 habitants dans les populations indigènes du nord du Queensland (174). Aux États-Unis, une étude rapportait 3,5 cas pour 100 000 habitants à la fin des années 90 (70).

Une revue de la littérature de Steer *et al.* a étudié la répartition globale des types *emm* dans le monde (52). Les données épidémiologiques issues des pays à haut revenu sont les plus nombreuses, celles des pays à bas revenu étant très rares. Néanmoins, des similarités dans la distribution des types *emm* ont été observées entre les pays à haut revenu, l'Asie, le Moyen Orient et l'Amérique latine (plus de détails sont disponibles sur le site du CDC (175)), contrastant avec la distribution des types en Afrique et dans le Pacifique (*Figure 19*). L'épidémiologie des types *emm* en Afrique et dans les régions du Pacifique semble différente de celle des autres régions et particulièrement des pays à haut revenu. En Afrique et dans le Pacifique, il n'y a pas de type *emm* prédominant, une plus grande diversité des types *emm*, et plusieurs types *emm* fréquents dans d'autres parties du monde le sont beaucoup moins dans celles-ci (dont *emm*1, 4, 6 et 12). Ces données ont une importance capitale pour le développement de potentiels vaccins. Sur la base de ces données, la formulation actuelle des vaccins multivalents, procurerait une couverture correcte dans les pays à haut revenu, particulièrement aux États-Unis, Canada et en Europe, une couverture très faible en Afrique et dans les régions du Pacifique, et seulement une couverture moyenne en Asie et Moyen-Orient.

Notons que les types *emm* numérotés à plus de 100 sont en général des génotypes dits « exotiques ». Les premiers types correspondant aux premières souches ayant été typées par PCR, méthode d'abord appliquée aux souches de collection récoltées depuis le début du 20ème siècle par les pays industrialisés (Europe, États-Unis…).

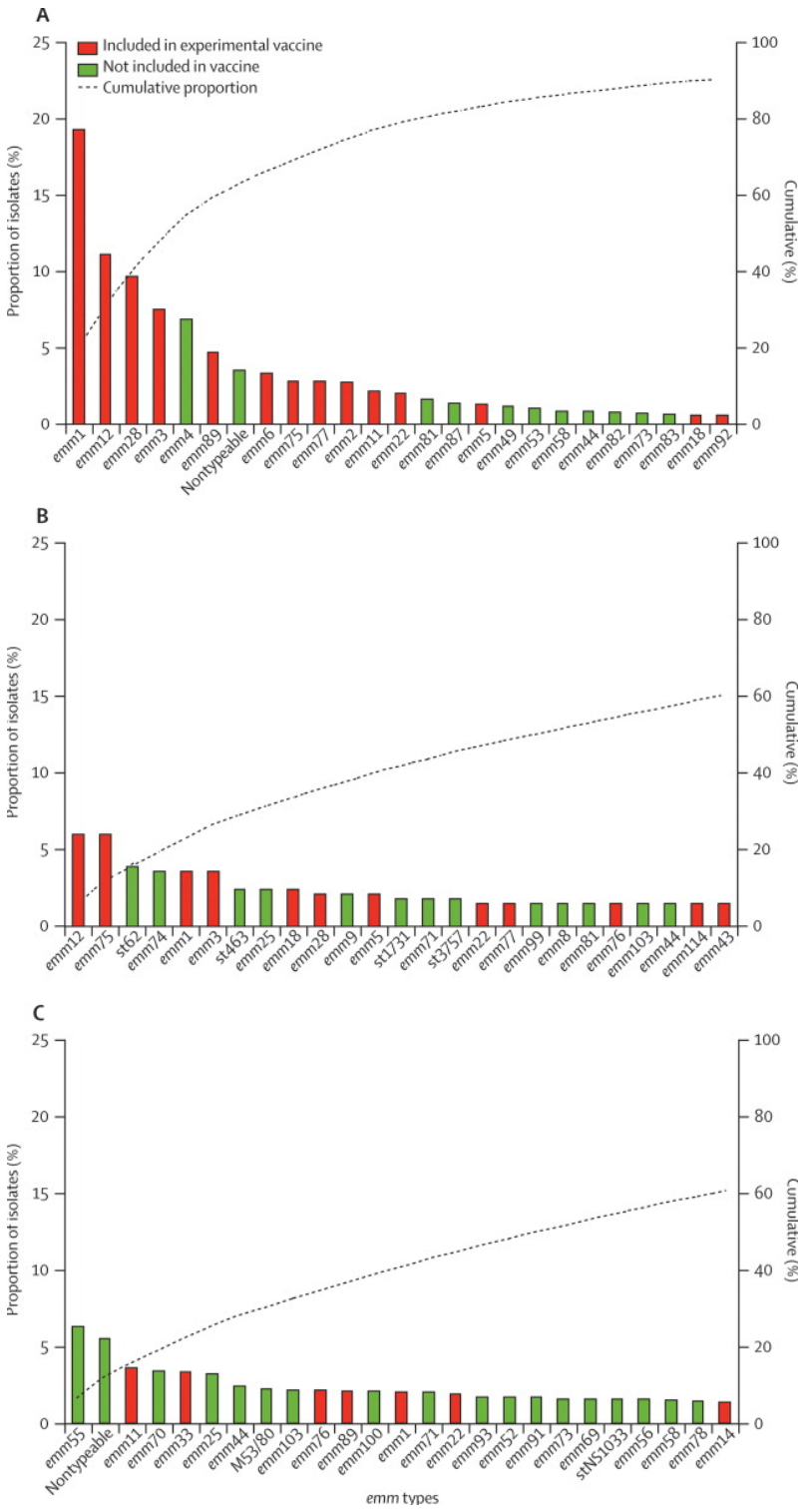


Figure 19 : Représentation des 25 types emm les plus fréquents et leur proportion parmi tous les isolats dans les pays à haut revenu (A), l'Afrique (B), et la région Pacifique (C) (52).

9.2 Française

En France, les infections à SGA ne font pas partie des maladies à déclaration obligatoire. La surveillance des infections invasives à SGA repose sur le réseau national Epibac qui recense les cas de SGA isolés d'hémoculture ou du LCR communiqués par les laboratoires hospitaliers participants volontaires ; ainsi que sur la caractérisation des souches de SGA par le CNR-Strep. Or les infections invasives à SGA incluent, en plus des cas de bactériémies et méningites, les cas avec isolement de SGA d'autres sites stériles (ponction de séreuses, de site articulaire, prélèvement profond peropératoire) ou de sites non stériles, mais associés à une DHBN ou un SCTS. La synthèse des données annuelles du réseau Epibac est publiée sous la forme d'un rapport intitulé « Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes » et mise à disposition sur le site de l'InVS (176). Ainsi, en 2012, le réseau a observé une stabilité de l'incidence des infections invasives à SGA par rapport à l'année précédente avec une incidence de 2,78/100 000 habitants. Ainsi de 1991 à 2012, l'incidence des infections invasives à SGA est passée de 1,3 à 2,3/100 000 habitants (incidences non corrigées pour la sous-notification), soit quasiment le double. La *Figure 20* montre l'évolution du nombre de cas d'infections invasives à SGA notifiées au réseau Epibac depuis 1991.

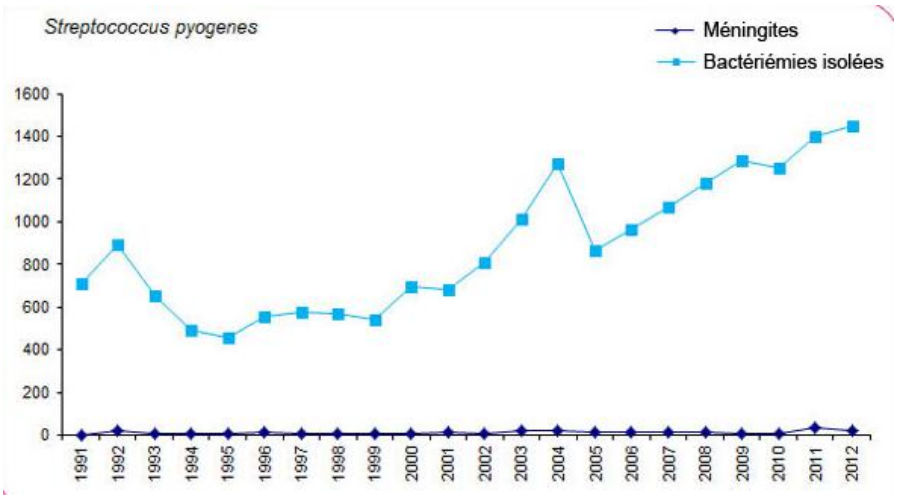


Figure 20 : Évolution des nombres de bactériémies et méningites à SGA, redressée pour la couverture et non corrigée pour la sous-notification, 1991 à 2012 (Epibac, France métropolitaine).

Une étude épidémiologique nationale des infections invasives à SGA a été menée en 2007 par Lepoutre *et al.* (177). Elle a permis de collecter 623 souches issues d'infections invasives chez des adultes et des enfants, et a évalué l'incidence à 3,1 pour 100 000 habitants. La distribution des types *emm* les plus prévalents en France (en 2007) est indiquée dans la *Figure 21*.

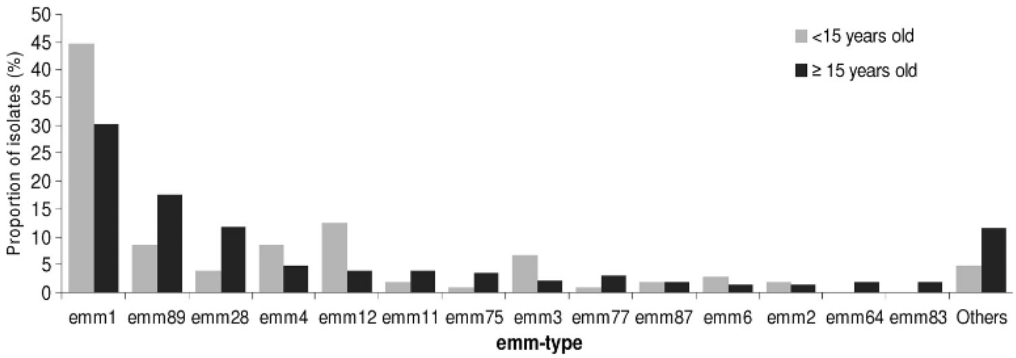


Figure 21 : Distribution des types emm parmi les 623 souches de SGA responsables d'infections invasives chez l'enfant et l'adulte en 2007 (177).

Une autre étude française portant sur les infections invasives chez l'adulte sur la période 2006-2010 trouvait : *emm*1 (24%), *emm*28 (17%) et *emm*89 (15%) (109).

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Sélection des patients à inclure

Nous avons réalisé une étude rétrospective et prospective des cas d'infections invasives et non invasives de l'adulte causées par *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse. Cette étude porte sur une période de cinq ans, s'étendant du 1er Janvier 2009 au 31 Décembre 2013.

Grâce au système informatique du laboratoire Molis® nous avons extrait, sur la période choisie, tous les prélèvements positifs à SGA. A partir de cette extraction nous avons obtenu plusieurs renseignements, à savoir : le nom du patient, son lieu de résidence, son âge et son sexe, la date et la nature du prélèvement, et s'il était mono- ou pluri-microbien. Nous avons fait le choix de nous intéresser uniquement aux cas survenus chez les adultes afin d'avoir une population d'étude la plus homogène possible. En effet, les présentations cliniques et facteurs de risque d'infections invasives à SGA chez l'enfant sont assez spécifiques. En éliminant les prélèvements de patients < 18 ans, ainsi que les doublons, afin de ne garder qu'un seul isolat par patient pour un même épisode, nous avons obtenu un total de **420 souches**. Les prélèvements génito-urinaires et respiratoires seuls ont été exclus. Tous les autres prélèvements ont été pris en compte : les prélèvements de la peau et des tissus mous, les hémocultures, les liquides articulaires, et les prélèvements oro-pharyngés.

Afin de restreindre le nombre de souches à étudier, nous avons choisi de cibler celles issues de prélèvements réalisés dans les services des Urgences, Traumatologie, Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) et Réanimation polyvalente. Le but était de sélectionner *a priori* une majorité de cas d'infections de la peau et des tissus mous, objet de notre étude, parmi lesquels les cas les plus sévères ayant nécessité une hospitalisation en réanimation ; et d'exclure toutes les infections gynéco-obstétricales. Nous avons choisi d'exclure les infections gynéco-obstétricales, bien que représentant également un problème de santé publique important, car il s'agit d'infections survenant sur un terrain bien particulier, chez des patientes vulnérables, du fait de la rupture des barrières cutanéo-muqueuses au moment de l'accouchement. Nous avons centré notre étude sur les infections de la peau et des tissus mous, dont font partie les fulgurantes fasciites nécrosantes ainsi que des infections non invasives de la peau et tissus mous, ou de la sphère ORL, afin d'essayer de trouver un lien entre ces tableaux cliniques très divers, et le profil des souches de SGA impliquées.

Le *Tableau IV* récapitule les unités administratives (UA) sélectionnées pour l'inclusion des patients dans notre étude, ainsi que le nombre de lits disponibles dans chacune de ces UA en 2013. Ces données permettent de donner une idée de la taille des services et du nombre d'admissions, à mettre en perspective avec le nombre de cas d'infections à SGA observées au

CHU de Toulouse. En 2013, le nombre global de lits sur les deux sites du CHU (Purpan et Rangueil) était de 36 lits aux Urgences, 148 lits en Traumatologie, 33 lits au SMIT, et 50 lits en Réanimation.

Tableau IV : Liste des UA sélectionnées pour l'inclusion des isolats dans l'étude et moyenne du nombre de lits correspondant sur l'année 2013.

(Source : logiciel Hyperion®)

	PURPAN			RANGUEIL		
	UA	**Libellé UA**	**Nombre lits**	**UA**	**Libellé UA**	**Nombre lits**
Urgences	1056	ACC MEDICO CHIR	16	1248	ACC ORIENT URG RANGUEIL	0
	1259	ACCUEIL TRAUMATO	6	1252	ACCUEIL MEDICAL	14
	2446	ACC ORIENT URG PURPAN	0			
	Total lits :					**36**
Traumato	2383	ORTHOPEDIE	19	2373	ORTHO TRAUMATO 41	0
	2385	TRAUMATO B	26	2375	SECRET MED ORTHO TRAUMA R	0
	2386	TRAUMATO A	26	2376	TRAUMATO 11	26
	2387	SECRET MED ORTHO TRAUMA P	0	2377	HS TRAUMATO 12	13
	2388	HS ORTHO TRAUMATO 5	0	2378	TRAUMATO 13	26
	2389	SC TRAUMATO C	6	2379	SC TRAUMATO 14	6
	Total lits :					**148**
SMIT	1157	SMIT UF1	14			
	1158	SMIT UF2	13			
	1159	SI SMIT UF3	6			
	Total lits :					**33**
Réanimation	1251	REANIMATION PURPAN	16	1254	REANIMATION RANGUEIL	20
	1255	SC REA P	6	1258	SC REA R	4
	2451	DECHOCAGE SI P	3	2453	DECHOCAGE REA R	1
	Total lits :					**50**

La *Figure 22*, résume la méthodologie utilisée pour la sélection des patients inclus dans notre étude. Après avoir exclus les prélèvements issus de patients mineurs, ceux prélevés en dehors des services sélectionnés et les doublons, il nous restait encore **144 souches à analyser**. Ensuite, en étudiant les dossiers cliniques, nous avons décidé d'exclure de l'étude, les souches responsables d'infections gynéco-obstétricales (n=3, dont deux cas de salpingites et un cas d'endométrite du post-partum), ainsi que celles isolées de prélèvements vaginaux, urinaires, ou respiratoires seuls sans symptomatologie d'infection bactérienne, évoquant un simple portage asymptomatique du SGA (n=8). Enfin, ont été exclus de l'étude les patients pour qui la souche de SGA n'a pas été conservée ou n'est pas repartie car conservée par erreur à -20°C (n=10), ainsi que n=2 souches mal identifiées qui étaient en réalité des *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*. Finalement, nous avons ajouté à notre étude 6 souches retrouvées chez des patients de réanimation pour qui les prélèvements avaient été réalisés dans d'autres UA que celles

sélectionnées initialement, ou bien dans des hôpitaux périphériques. Nous avons dû pour cela repartir de la première extraction Molis® et vérifié pour chaque patient ayant eu des prélèvements de type « hémoculture » ou « peau et tissus mous » positifs à SGA, s'ils étaient passé en réanimation à l'aide du logiciel Orbis®.

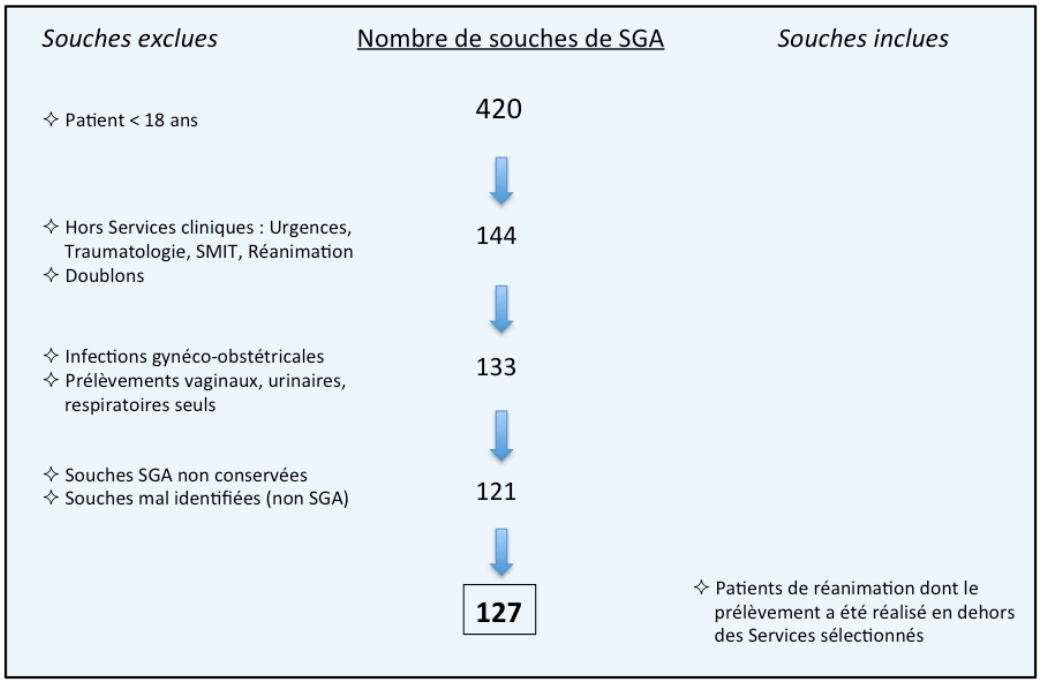


Figure 22 : Méthodologie utilisée pour la sélection des souches/patients à inclure dans notre étude en partant de l'extraction Molis® globale des résultats de culture positifs à SGA.

En définitif, nous avons inclus dans l'étude **127 souches de SGA**, correspondant à des patients distincts, et collectées sur une période de 5 années consécutives. **Un seul isolat de SGA par patient a été retenu pour l'analyse.** Quand plusieurs isolats étaient conservés pour un même patient, nous avons choisi de préférence celui correspondant aux hémocultures puis aux prélèvements profonds des tissus mous.

2. Identification initiale des souches

Tous les isolats inclus dans notre étude ont été identifiés initialement d'après leur aspect à la coloration de Gram, la β-hémolyse des colonies sur gélose au sang de mouton (gélose COLS+, Oxoid), un test PYR positif (OBIS PYR Card, Oxoid) et une agglutination avec un antisérum du groupe A de Lancefield (Strepkit, DiaMondial). Parfois une identification par système Vitek2® (bioMérieux) a été réalisée mais pas de façon systématique. Au final, l'identification des souches de SGA a été confirmée par l'analyse du gène *emm* au CNR-Strep.

3. Conservation des souches

Streptococcus pyogenes fait partie des espèces bactériennes pour lesquelles le laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse garde systématiquement une souche congelée depuis plusieurs années. C'est grâce à ce souchier systématisé que nous avons pu réaliser l'étude rétrospective de toutes les souches issues d'infections invasives comme non invasives.

Les souches sélectionnées étaient conservées à -80°C en milieu BHI glycérolé, hormis quelques erreurs de conservation à -20°C (certaines souches n'ont pas repoussé après décongélation et ont dû être exclues de l'étude). Une fois récupérées grâce au souchier du laboratoire, les souches étaient repiquées sur gélose au sang puis transmises au CNR des Streptocoques à Paris dans des tubes gélosés (Bio-Rad) ensemencés par piqûre profonde.

4. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité des souches aux antibiotiques suivants : pénicilline G, amoxicilline, érythromycine, lincomycine (ou clindamycine), tétracycline, gentamicine 500µg, norfloxacine, et vancomycine a été déterminée de manière prospective, d'après les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Dans la majorité des cas, l'antibiogramme a été réalisé par diffusion en milieu gélosé sur gélose Mueller-Hinton supplémentée par 5% de sang de mouton (MHS, bioMérieux), avec des disques d'antibiotique commercialisés par Oxoid, et incubation en aérobie simple à 37°C. La lecture interprétative de l'antibiogramme a été réalisée en plaçant systématiquement le disque d'érythromycine à côté de celui de la lincomycine. Lorsqu'une zone d'inhibition (en forme de D) était observée autour du disque de clindamycine, la souche était systématiquement rapportée comme résistante à l'érythromycine et à la clindamycine (phénotype MLS_B inductible). Dans quelques cas, l'antibiogramme a été réalisé en milieu liquide par l'automate Vitek2® (bioMérieux).

Les antibiogrammes n'ont pas systématiquement été refaits par le CNR-Strep, sauf pour les souches envoyées de manière prospective. En revanche, toutes les souches initialement rendues résistantes à l'érythromycine ou à la tétracycline ont été retestées de façon stricte et standardisée par diffusion en milieu gélosé après décongélation des souches. Nous avons également testé la tétracycline pour les souches qui n'avaient pas été testées initialement.

5. Recueil de données clinico-biologiques et épidémiologiques

L'étude des dossiers et courriers médicaux des patients a été réalisée par deux internes : une interne en biologie médicale (Laura BILLON), et un interne en anesthésie-réanimation (Ioan COLLINSON) pour les dossiers plus complexes de réanimation, avec l'aide d'Arnaud MARI, PH en Anesthésie-Réanimation.

Pour les dossiers plus « simples » des infections non-invasives nous avons pu récupérer les données cliniques nécessaires sur le logiciel Orbis®. Mais pour les dossiers de réanimation, et certains services n'utilisant pas à l'époque le logiciel, nous avons dû récupérer les dossiers médicaux sous format papier, beaucoup plus complets.

Les données collectées dans les dossiers comprenaient : la **présentation clinique**, les **facteurs prédisposant**, l'**évolution**, la **prise en charge** (surtout détaillée pour les patients de réanimation), et le devenir à la fin de l'hospitalisation (**décès ou survie**).

5.1 Définition du type d'infection

Le type des infections était, dans la majorité des cas, clairement énoncé dans le compte-rendu médical, mais pour certains cas, nous avons dû déduire le type d'infection d'après la description clinique et l'histoire de la maladie évoqués dans le compte-rendu.

Les différentes infections ont été catégorisées comme suit, en s'inspirant du formulaire d'envoi des souches de streptocoques pyogène (A, C, G) établi par le CNR-Strep (*Annexe 1*) :

- **Bactériémie sans foyer identifié** : si hémocultures positives seules sans autre foyer infectieux évident, donc en l'absence de symptômes locaux identifiés.

Ces bactériémies « simples » ont été distinguées des autres types d'infections avec un foyer identifié classées comme suit :

- Peau et tissus mous :

- **DHB :** tous les diagnostics évoqués d' « érysipèle » ou de « cellulite », termes aujourd'hui obsolètes d'après la SPILF (113), ont été inclus dans cette catégorie. Parfois le diagnostic n'était pas clairement énoncé, dans ce cas une simple notion de rougeur d'un membre ou d'une zone cutanée, en l'absence de nécrose, a été considérée comme une DHB.
- **DHBN** : toute notion de zone de nécrose cutanée, non extensive, n'ayant pas nécessité de débridement chirurgical au bloc opératoire. Notons que la majorité des cas dans notre étude ont été classés dans la catégorie DHBN-FN.
- **DHBN-FN** : diagnostic clairement évoqué dans le compte-rendu par le résultat d'anatomo-pathologie ou notion de nécrose et œdème des fascias sur le compte-rendu chirurgical, ou notion de nécrose cutanée franche à l'examen clinique en l'absence de chirurgie (définition utilisée par Kaul *et al.* (178)). En pratique, nous n'avons retrouvé aucun compte-rendu d'anatomo-pathologie mais avons inclus les patients dans cette catégorie quand le terme de fasciite nécrosante était employé par le chirurgien dans le compte-rendu opératoire ou dans ses transmissions.
- **Autre infection cutanée** :
    - *Surinfection :* isolement d'un SGA d'un prélèvement cutané, en général polymicrobien, et sans symptomatologie bien caractérisée.

- *Abcès, impétigo, phlegmon, phlegmon des gaines, ténosynovite, bursite, adénite, pustule, panaris, ecthyma… :* diagnostics énoncés comme tels dans les comptes rendus médicaux.

➢ Pleuro-pulmonaire :

- (**Pneumopathie :** aucun cas dans notre étude. Une patiente a présenté un tableau de pneumopathie avec détresse respiratoire ayant nécessité un passage en réanimation, et un isolement de SGA dans les expectorations. Mais comme il y avait également notion d'angine, et qu'aucun prélèvement respiratoire protégé n'a été réalisé, nous avons décidé de classer l'infection plutôt en pharyngite).
- (**Pleurésie :** aucun cas dans notre étude)

➢ ORL :

- **Pharyngite/Amygdalite :** foyer limité à la sphère ORL avec évolution simple, ou complications à type d'abcès rétro-pharyngé, phlegmon, cellulite, adénite… fréquemment observés chez les adultes.
- (**Scarlatine :** aucun cas dans notre étude)

➢ Ostéo-articulaire :

- **Arthrite septique :** isolement d'un SGA d'un prélèvement de liquide articulaire ou biopsie synoviale, ou cas évident d'infection sur prothèse avec prélèvement de cicatrice positif à SGA, et symptomatologie articulaire claire.
- **Ostéomyélite :** un seul cas inclus dans notre étude. Il s'agissait d'une ostéomyélite chronique avec plusieurs germes retrouvés au niveau des prélèvements profonds dont osseux. Plusieurs cas d'ostéites pluri-microbiennes n'ont pas été inclues dans les infections ostéo-articulaires mais dans les surinfections de la peau et tissus mous car les prélèvements réalisés étaient seulement cutanés superficiels.

➢ Intra-abdominal :

- **Péritonite :** un cas dans notre étude, correspondant à l'évolution d'une salpingite en pelvipéritonite, non exclus car le seul prélèvement retrouvé positif à SGA était une hémoculture (sans prélèvement génital).

➢ (Neurologique : aucun cas de **méningite** dans notre étude)

➢ (Gynéco-Obstétricale : exclus de notre étude)

5.2 Définition des infections invasives

Les infections sont définies comme « invasives » d'après la définition du CSHPF (84). Dans notre étude les infections invasives ont inclus : tout isolement bactériologique d'un SGA à partir d'un liquide ou d'un site normalement stérile (hémoculture, liquide articulaire, pièce opératoire de tissu mou profond…) ; tout état de choc avec défaillance multi-viscérale

constituant un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) tel que défini par le Groupe de Travail américain en 1993 (107), ou toute nécrose extensive des tissus mous faisant évoquer une fasciite nécrosante, même si le SGA isolé provenait d'un site habituellement non stérile (peau, voies respiratoires hautes,…).

Les phlegmons des gaines et ténosynovites n'ont pas été considérés systématiquement comme faisant partie des infections invasives puisqu'il s'agit, certes d'un site normalement stérile et « profond », mais dans la majorité des cas l'infection était secondaire à une inoculation septique directe de la gaine (par une plaie profonde, en général non désinfectée). En revanche les cas de bursites ont tous été classés d'emblée dans les infections invasives car il s'agit d'une inflammation des bourses séreuses contenant le liquide synovial, site normalement stérile, et sans qu'une blessure d'inoculation ne soit jamais observée.

5.3 Définition du syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)

Le développement d'un SCTS au cours de l'infection a été déterminé d'après la définition de 1993 du Groupe de Travail américain sur les infections sévères streptococciques (107). Tous les cas d'infections avec SCTS sont forcément passés par la réanimation ou une unité de soins intensifs (USI) nécessaires à leur prise en charge. La présence d'un SCTS était soit clairement établie dans le compte-rendu d'hospitalisation, ou bien a pu être déduite des critères de la définition à savoir l'association d'une hypotension avec au moins deux troubles parmi : une atteinte rénale, une coagulopathie, une atteinte hépatique, un syndrome de détresse respiratoire, une éruption érythémateuse généralisée ou une nécrose des tissus mous.

5.4 Choix des critères clinico-biologiques à colliger

5.4.1 Facteurs prédisposants

L'étude canadienne de Factor *et al.* (77) a recherché plusieurs facteurs prédisposants aux infections invasives en comparant un groupe de patients avec infection invasive à SGA et un groupe contrôle de patients sains. Nous nous sommes basés sur cette étude pour le choix des facteurs prédisposants à rechercher dans les dossiers médicaux et avons finalement choisi les suivants :

- **Diabète** ;
- **Alcoolisme chronique** ;
- **Immunodépression :** patients HIV, sous traitement immunosuppresseur au moment de l'infection (chimiothérapie anti-cancéreuse, anti-TNF, corticothérapie au long cours…) ;
- **Toxicomanie par voie intra-veineuse :** toute notion de prise de drogue par voie IV quelle soit actuelle ou supposée antérieure à l'événement ;
- **Cancer :** toute hémopathie maligne ou cancer solide ;

- **Tabagisme actif** ;
- **Obésité :** indice de masse corporelle > 30 ;
- **Insuffisance rénale chronique (IRC)** ;
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :** prise récente mentionnée dans le compte-rendu médical comme administrée en traitement symptomatique au début de l'infection ;
- **Corticoïdes :** prise récente mentionnée dans le compte-rendu médical ;
- **Lésion cutanée préexistante :** les différents types ont été détaillés, il s'agissait le plus souvent de lésions minimes (piqûre d'insectes, intertrigo…).

Les notions de diabète, immunodépression, cancer, obésité, IRC, font partie des antécédents du patient en général systématiquement demandés au patient et consignés dans le compte-rendu médical ou la lettre de consultation. En revanche, on peut penser que les notions de tabagisme actif, alcoolisme chronique et la prise récente d'AINS et/ou corticoïdes pourront être sous-évaluées car ne faisant pas forcément partie de l'interrogatoire du patient. La notion de lésion cutanée préexistante comme potentielle porte d'entrée du SGA, elle, est quasiment recherchée pour toute infection de la peau et des tissus mous, en revanche, elle ne fait pas souvent l'objet d'une recherche pour les autres types d'infections. Nous n'exploiterons donc ce résultat que pour étudier les types de lésions cutanées observées parmi les infections de la peau et des tissus mous (invasives et non invasives).

Lorsque le critère recherché n'était pas indiqué dans le dossier médical ou la feuille d'observation nous avons considéré que le critère était absent et interprété comme tel. Dans notre étude nous avons recherché uniquement les facteurs liés à l'hôte et n'avons pas pu prendre en compte les facteurs environnementaux, comme l'ont fait Factor *et al.,* car il nous était difficile d'obtenir des informations fiables sur l'environnement familial du patient à la simple consultation rétrospective des dossiers médicaux.

Plusieurs études ont montré l'association des facteurs suivants avec le risque de développer une infection invasive à SGA : le diabète (77)(80), l'alcoolisme chronique (80), les infections HIV (77)(80), la toxicomanie par voie IV (77)(179), porte d'entrée possible du SGA, les cancers (77)(80), le tabagisme actif (180,181) incriminé dans d'autres infections invasives bactériennes mais pas d'étude spécifique concernant le SGA, l'obésité (182), l'insuffisance rénale chronique, la prise d'AINS (106)(183), dont l'implication n'a pas encore été clairement démontrée, et de corticoïdes (77).

5.4.2 Facteurs pronostic

Les allemands *Krieg et al.* ont réalisé une étude rétrospective de 64 cas d'infections nécrosantes des tissus mous afin de chercher d'éventuels facteurs prédictifs de mortalité (184). Leur étude a porté sur des patients hospitalisés dans un service de chirurgie et répartis en deux groupes : « survivants » et « non survivants ». Les résultats biologiques à l'admission pour lesquels la différence entre les deux groupes était jugée significative étaient : le taux de leucocytes, lactate déshydrogénase (LDH), créatinine, urée et prothrombine. Lin *et al.* (185) ont trouvé qu'un taux de leucocytes < 10 G/L, un taux de plaquettes < 100 G/L et un INR allongé étaient en lien avec une mortalité plus importante des FN. Parmi ces paramètres nous avons choisi de recueillir les plus fréquemment réalisés à l'admission d'un patient et avons retenu : le **taux de leucocytes**, la **créatinine**, l'**urée**, le **taux de prothrombine** (TP), ainsi que la **CRP** et le **taux de plaquettes**. Ces paramètres témoignent des différentes défaillances d'organe (rein, foie, coagulopathie) et de l'inflammation importante (taux de leucocytes et CRP).

Schwartz *et al.,* 2013 (186) ont cherché des facteurs prédicteurs de mortalité et d'amputation. De tous les paramètres étudiés, il ressortait de leur étude que seul le lactate artériel était prédictif à la fois de mortalité et d'amputation. Ce paramètre n'étant jamais prescrit de façon systématique nous ne l'avons pas sélectionné pour notre analyse.

L'équipe de Wong *et al.,* 2004 (187) a mis au point un score LRINEC (*Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*) aidant à détecter les fasciites nécrosantes parmi les autres infections de la peau et des tissus mous. Ce score est basé sur des analyses biologiques de routine, réalisées à l'entrée des patients à l'hôpital. Les paramètres suivants sont en faveur d'une FN : CRP élevée, taux de leucocytes élevé, hémoglobine basse, sodium bas, créatinine élevé et glucose élevé. D'après les auteurs, un score ≥ 6 a une valeur prédictive positive de 92,0% et une valeur prédictive négative de 96,0% pour le diagnostic d'une fasciite nécrosante. Le score LRINEC a été calculé pour quelques-uns de nos patients avec diagnostic de DHB et DHBN+/- FN afin de voir si ce score aurait pu aider à déceler plus rapidement les cas les plus sévères. Pour le calcul du score nous avons utilisé le site suivant : http://www.mdcalc.com/lrinec-score-for-necrotizing-soft-tissue-infection/.

5.4.3 Évolution et prise en charge des cas

Le recueil des critères d'évolution a consisté à relever : l'apparition ou pas d'un **SCTS**, la notion d'un passage en **réanimation ou USI**, éventuellement le décès. En ce qui concerne la prise en charge, elle a surtout été détaillée concernant les patients de réanimation, nous avons recueilli les données suivantes : la **chirurgie** (débridement chirurgical voire amputation), et le nombre de passage au bloc opératoire, la réalisation de **séances de caisson hyperbare**, l'administration d'**IGIV**, d'**amines vasopressives**, de **solutés de remplissage** et la **transfusion**

de produits sanguins labiles (PSL), nécessaires à la prise en charge du choc, le recours à une **ventilation mécanique**, ou à des **séances de dialyse** (témoins d'une défaillance multi-viscérale), les **antibiotiques** administrés, la **durée d'hospitalisation**… Concernant plus précisément les infections invasives de la peau et des tissus mous, nous avons récupéré des informations telles que : le **bilan biologique à l'entrée**, la présence ou pas d'une **lésion préexistante** (probable porte d'entrée), la **localisation de l'infection** (membres/tronc).

Les **défaillances d'organe** ont été définies comme suit, en utilisant des définitions déjà publiées concernant les défaillances d'organe dans les cas d'infections à SGA (178,188). Elles sont au nombre de quatre : la défaillance rénale est définie comme un taux de créatinine > 176 µmol/L, ou plus de deux fois le taux de créatinine de base chez un insuffisant rénal chronique ; la coagulopathie est définie comme un taux de plaquettes < 100 G/L ou une preuve de coagulation intravasculaire disséminée (TCA allongé et D-dimères positifs) ; l'atteinte hépatique est définie comme un taux d'enzymes ASAT ou ALAT > à 2 fois la normale ou > à 2 fois le taux de base chez un patient avec cytolyse hépatique chronique ; le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) est défini comme la présence d'infiltrats bilatéraux radiologique, un rapport PaO2/FiO2 < 200 mmHg, et l'absence de preuve clinique d'insuffisance cardiaque gauche. L'hypotension définie comme une pression sanguine < 90 mmHg chez l'adulte a été relevée et sera étudiée séparément du SCTS dans les résultats.

6. Analyse des souches par le CNR

Le Centre National de Référence des Streptocoques (CNR-Strep) situé à Paris sur le site de Cochin, collecte de façon prospective les souches de SGA isolées d'infections invasives, qui leur sont transmises par les hôpitaux français. Cet envoi des souches invasives n'est pas systématique et dépend des hôpitaux. Parmi les patients que nous avons sélectionnés, n=30 avaient déjà été transmis au CNR de façon prospective. Il nous restait donc 97 souches à analyser. Comme cela correspondait à un grand nombre de souches, l'identification et la détermination de la sensibilité aux antibiotiques, d'habitude refaite systématiquement par le CNR ne l'a pas été dans notre étude pour les 97 souches analysées de façon rétrospective. D'ailleurs nous avons remarqué lors de l'analyse des séquences *emm*, que deux souches ne correspondaient pas à des SGA. L'identification complétée par spectrométrie de masse MALDI-TOF au CNR a permis de confirmer qu'il s'agissait en réalité de *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* (groupe C ou G). J'ai pu réaliser l'analyse de toutes les souches collectées rétrospectivement sur une période de 15 jours passée au sein de l'équipe du CNR. Nous avons ainsi pu bénéficier de leurs techniques validées en routine et de leur expertise. Les techniques utilisées par le CNR sont détaillées dans la suite de ce paragraphe.

6.1 Extraction de l'ADN bactérien

Dans la majorité des cas, une extraction de l'ADN par choc thermique, directement à partir des colonies, suffit. Une colonie de SGA est mise en suspension dans un tampon de lyse (Dx CT/NG/MG Assay L& Lysis Buffer, Bio-Rad) contenant des microbilles, qui permettent la lyse de la paroi bactérienne. Le mélange est ensuite chauffé à 95°C, agité au vortex régulièrement puis transféré au congélateur. La lyse physico-chimique et le choc thermique permettent l'extraction du matériel cellulaire. Après centrifugation, le surnageant est récupéré et stocké à -20°C. Ce produit d'extraction sert de matériel de base aux techniques qui suivent.

Dans quelques cas, cette technique d'extraction simple ne suffit pas à obtenir le produit de PCR voulu. En effet, l'extraction décrite précédemment n'aboutit pas à un extrait d'ADN pur, et les amorces utilisées pour l'amplification d'un fragment d'ADN peuvent ne pas se fixer correctement. Dans ces quelques cas, nous réalisons une extraction plus longue permettant la purification de l'extrait grâce à un kit d'extraction (QIAquick Gel Extraction Kit, Qiagen).

6.2 Typage de la séquence e*mm*

Le gène *emm* est amplifié par PCR en point final selon un protocole propre au CNR-Strep. Seules les amorces correspondent à celles proposées dans le protocole de Beall *et al.,* disponible sur le site du CDC : http://www.cdc.gov/streplab/protocol-emm-type.html. Nous avons utilisé un mix pour PCR prêt à l'emploi (GoTaq® Green Master Mix, Promega) contenant : Taq polymérase, dNTP, $MgCl_2$, ainsi qu'un composé augmentant la densité du mélange et des colorants permettant de vérifier la présence des produits de PCR dans le gel d'agarose au moment de l'électrophorèse. Les produits de PCR peuvent ensuite être stockés au réfrigérateur à +4°C jusqu'à l'étape suivante.

Tableau V : Amorces et programme de PCR utilisés pour l'amplification du gène emm.

NOM	**CIBLE**	**Séquence (5'>3')**
emmP1	SGA	TAT TCG CTT AGA AAA TTA A
emmP2	SGA	GCA AGT TCT TCA GCT TGT TT

	Activation et dénaturation	Amplification (35 cycles)			Élongation finale	Conservation
		Dénaturation	Hybridation	Élongation		
Température (°C)	94	94	50	68	72	4
Durée (s)	240	15	30	90	420	Infini

Après l'étape d'amplification du gène *emm*, et avant l'étape de séquençage, il est nécessaire de vérifier la taille du produit de PCR (environ 1000 paires de bases) et sa pureté (un seul fragment amplifié). Pour cela, nous avons réalisé une migration des produits de PCR (amplicons) sur gel d'agarose 1,5%, visualisés grâce à l'ajout d'un agent intercalant (GelRed®, Biotium). Puis les amplicons sont purifiés par aspiration sur plaques avec plusieurs lavages à l'eau. Ces amplicons purifiés sont prêts à être utilisés pour la réaction de séquence.

Les mix pour la réaction de séquence sont préparés avec l'amorce proposée par Beall *et al.* et les amplicons purifiés, et transmis à la plateforme de séquençage de Cochin gérée par la société privée Eurofins MWG qui réalise le séquençage.

Tableau VI : Amorce utilisée pour la réaction de séquence du gène emm.

NOM	**CIBLE**	**Séquence (5'>3')**
emm-seq	SGA	TAT TCG CTT AGA AAA TTA AAA ACA GG

Après quelques jours, les séquences sont disponibles sur le serveur. Le type de la séquence *emm* est déterminé par comparaison de la séquence obtenue avec la base de données du CDC : http://www.cdc.gov/streplab/strepblast.html. Il suffit de copier-coller les quelques 250 paires de base en éliminant les 20 à 30 premières moins « nettes » et de les envoyer pour recevoir par mail le type et sous-type *emm* correspondant à la souche analysée. Le type *emm* a été accepté lorsque la séquence des 250 bases partageait avec la séquence de la souche de référence du CDC, 98 à 100% d'identité.

6.3 Détection des toxines et super-antigènes

Sur les souches étudiées de manière rétrospective, une PCR simplexe en temps réel a été réalisée afin de détecter la présence des gènes *speA, speB, speC, Ssa, Sic* et *smez*. De nombreuses autres toxines et super-antigènes ont été décrits chez le SGA, mais il serait trop lourd et onéreux de tous les rechercher. Le CNR-Strep a fait le choix de ceux-ci afin d'être le plus discriminant possible pour la recherche des cas groupés.

Pour chaque souche à étudier nous avons réalisé six mix de PCR contenant chacun un couple d'amorce spécifique du gène à amplifier, et le réactif SYBR Green prêt à l'emploi (LightCycler FastStart DNA, Master SYBR Green I, Roche). Les PCR ont été réalisées sur un thermocycleur (Dx Real-Time System, Bio-Rad) et analysées grâce au logiciel CFX Manager (Bio-Rad).

Tableau VII : Amorces et programme de PCR utilisés pour la détection des toxines et super-antigènes.

(La partie des séquences, soulignée en gras, correspond à la partie commune à celle utilisée dans la référence bibliographique indiquée).

NOM	CIBLE	Séquence (5'>3')	Source identifiée
spe(A)-F	Toxine SGA	**ACT TAA GAA CCA AGA GAT GG**C AAC	Tyler *et al.,* 1992 (189)
spe(A)-R	Toxine SGA	CCA AAA ACT TT**C TTT ATT CTT AGG TAT GAA C**	Tyler *et al.,* 1992
spe(B)-F	Toxine SGA	**GTC AAC ATG CAG CTA CAG GA**T	Tyler *et al.,* 1992
spe(B)-R	Toxine SGA	CTG A**AA TAC CAA CAT CAG CCA TCA**	Tyler *et al.,* 1992
spe(C)-F	Toxine SGA	TAT CAT CA**A AGT GAC TCT AAG AAA GAC A**	Tyler *et al.,* 1992
spe(C)-R	Toxine SGA	CTT ACA TAA GGA GAA GTA GCG TCA T	
smez-F	Toxine SGA	**TTA GAA GTA GAT AAT A**AT	Proft *et al.*, 1999 (190)
smez-R	Toxine SGA	**TTA GGA GTC AAT TTC** TAT	Proft *et al.*, 1999
ssa-F	Toxine SGA	T**AG TCA GCC TGA CCC TAC** T	Chatellier *et al.*, 2000 (191)
ssa-R	Toxine SGA	CAT AAA CTT TTA CTG TAA TAT TCG GGA ACT	
sic-F	Toxine SGA	GAG ACC ACC ATA TGG AGA AG	
sic-R	Toxine SGA	ATC CAT CAA AGC CAT TCC AC	

	Dénaturation	Amplification (30 cycles)			Élongation finale
		Dénaturation	Hybridation	Élongation	
Température (°C)	93	93	62	65	65
Durée (s)	180	10	10	40	180

6.4 Détection des gènes de résistance aux antibiotiques

La recherche des gènes de résistance aux macrolides et à la tétracycline a été effectuée lorsqu'une résistance phénotypique à une de ces molécules était observée par méthode de diffusion en milieu gélosé. Si la souche était résistante aux macrolides, nous avons recherché systématiquement les gènes *erm(TR)*, *erm(B)*, *mef(A),* et *erm(T)* lorsque les trois précédents étaient absents. Si la souche était résistante à la tétracycline, nous avons recherché systématiquement les gènes *tet(M), tet(O), tet(L)* et *tet(K).*

La méthode utilisée consiste en deux PCR multiplex distinctes, une pour l'exploration de la résistance aux macrolides et l'autre aux tétracyclines. Toutes les amorces correspondant à une résistance sont mélangées dans le même mix de PCR avec un réactif prêt à l'emploi (GoTaq® Green Master Mix, Promega), auquel on ajoute l'ADN bactérien extrait. Le programme de PCR

utilisé, présenté dans le *Tableau VIII*, est identique pour les deux PCR. La présence ou l'absence des gènes de résistance est ensuite déterminée par d'après la taille des amplicons obtenus par électrophorèse sur gel d'agarose 1% (1g d'agarose/100ml de tampon TBE 1X).

Tableau VIII : Amorces et programme de PCR utilisés pour la détection résistances aux antibiotiques.

(La partie des séquences, soulignée en gras, correspond à la partie commune à celle utilisée par Malhotra-Kumar et al., 2005 (156))

NOM	**CIBLE**	**Séquence (5'>3')**	**TAILLE de l'amplicon (pb)**
erm(TR)-F	Résistances Macrolides	**CCC GAA AAA TAC GCA AAA TTT CAT**	590
erm(TR)-R	Résistances Macrolides	**CCC TGT TTA CCC ATT TAT AAA CG**	
erm(B)-F	Résistances Macrolides	**TGG TAT TCC AAA TGC GTA ATG**	745
erm(B)-R	Résistances Macrolides	**CTG TGG TAT GGC GGG TAA GT**	
mef(A)-F	Résistances Macrolides	**CAA TAT GGG CAG GGC AAG**	317
mef(A)-R	Résistances Macrolides	**AAG CTG TTC CAA TGC TAC GG**	
erm(T)-F	Résistances Macrolides	AGATTGGTTCAGGGAAAGGTCA	540
erm(T)-R	Résistances Macrolides	AGGCTTGATAAAATTGGTTTTTGGA	
tet(M)-F	Résistances Tétracycline	**GTG GAC AAA GGT ACA ACG AG**	406
tet(M)-R	Résistances Tétracycline	**CGG TAA AGT TCG TCA CAC AC**	
tet(O)-F	Résistances Tétracycline	**AAC TTA GGC ATT CTG GCT CAC**	515
tet(O)-R	Résistances Tétracycline	**TCC CAC TGT TCC ATA TCG TCA**	
tet(L)-F	Résistances Tétracycline	**TGG TGG AAT GAT AGC CCA TT**	229
tet(L)-R	Résistances Tétracycline	**CAG GAA TGA CAG CAC GCT AA**	
tet(K)-F	Résistances Tétracycline	GTA GGA TCT GCT GCA TTC CC	155
tet(K)-R	Résistances Tétracycline	CAC TAT TAC CTA TTG TCG C	

	Dénaturation	Amplification (30 cycles)			Élongation finale
		Dénaturation	Hybridation	Élongation	
Température (°C)	93	93	62	65	65
Durée (s)	180	60	60	240	180

6.5 Recherche de liens de clonalité

Plusieurs indices doivent faire évoquer une origine commune possible de plusieurs souches, et la notion de cas groupés. Lorsque nous avons observé l'association d'un type *emm* et d'un profil de toxines identiques entre deux souches, issues d'une même zone géographique dans une période de temps proche, nous avons complété l'étude des souches par la réalisation d'un champ pulsé.

L'électrophorèse en champ pulsé (PFGE) réalise un sous-typage moléculaire des souches par une étude plus étendue du génome bactérien. L'ADN bactérien des différentes souches à comparer a été digéré par l'endonucléase *SmaI* puis déposé sur gel pour migration par électrophorèse en champ pulsé. L'existence de pulsotypes aux profils différents au sein d'un même génotype *emm,* illustre la présence de clones différents. L'identité des pulsotypes constitue un critère important en faveur de l'origine clonale de souches liées épidémiologiquement. Un marqueur de taille (Pulse Marker 50-1.000 kb, SIGMA) est inclus dans une ligne du gel, ainsi que plusieurs souches du même génotype *emm* que les souches suspectées d'avoir une même origine clonale, mais sans lien épidémiologiques entre elles. Les profils de restriction sont comparés entre eux d'après les critères de Tenover *et al.* (72). Les programmes de migration utilisés ont été les suivants : ramp1, pulse 5-15 secondes, 6 volt/cm, angle 120°, 10 heures ; et ramp2, pulse 15-30 secondes, 6 volt/cm, angle 120°, 9,5 heures.

7. Analyse des données

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage ; elles ont été comparées entre deux groupes par un test Chi2 ou un test exact de Fisher (lorsque $n<5$). Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et leur écart-type ; elles ont été comparées entre deux groupes par un test de Wilcoxon (test non paramétrique). Un risque α de 5 % a été retenu pour tous les tests. Le seuil de significativité correspond donc à $p<0,05$. L'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SAS (*Statistical Analysis System*) version 9.4.

III. RÉSULTATS

1. Répartition temporelle et géographique des cas

La *Figure 23* montre la répartition des 420 souches isolées de patients distincts sur l'ensemble du CHU de Toulouse durant la période de l'étude.

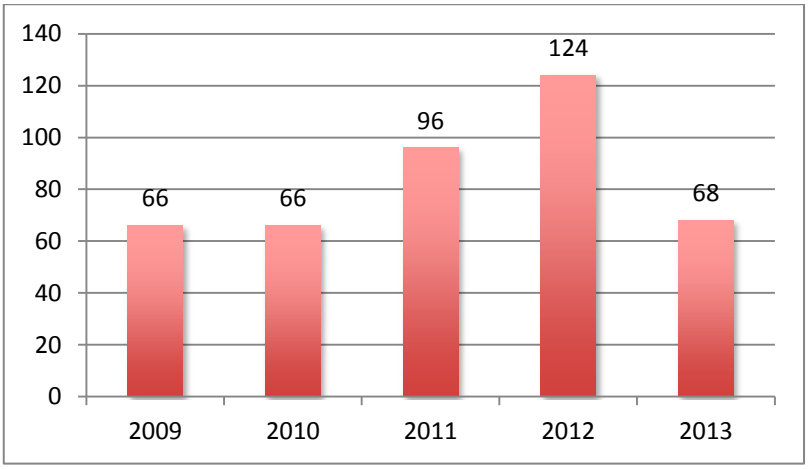


Figure 23 : Nombre total de souches de SGA (sans doublons) isolées chez les adultes au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse par année, tous services confondus.

Nous observons une nette augmentation du nombre de SGA isolés au laboratoire en 2011 (n=96) et un pic en 2012 (n=124), comparé aux autres années où le nombre d'isolats reste stable avec en moyenne 67 isolats. Ainsi en 2012, le nombre d'isolats a quasiment doublé par rapport à 2009, 2010 ou 2013.

La répartition mensuelle de ces souches de SGA est représentée en fonction de la date de prélèvement sur la *Figure 24.*

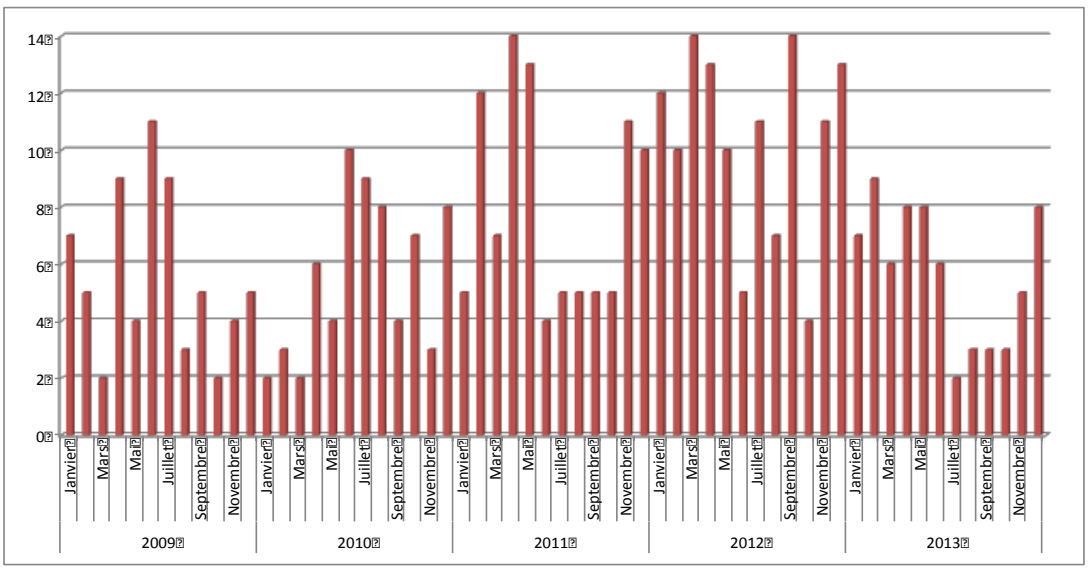


Figure 24 : Répartition mensuelle des souches de SGA isolées chez les adultes au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse entre Janvier 2009 et Décembre 2013, tous services confondus.

Nous observons une augmentation du nombre de SGA isolés au laboratoire avec une certaine saisonnalité, et des pics au printemps 2011 puis au printemps et à l'automne 2012.

Parmi les 420 souches de SGA isolées au laboratoire, nous en avons sélectionné 127 pour notre étude, d'après le service ayant réalisé le prélèvement. Le but était d'inclure un maximum d'infections invasives et non invasives de la peau et des tissus mous. Le nombre des souches de SGA inclues dans notre étude suit la tendance globale avec une répartition hétérogène sur la période de l'étude ($p<0,05$), et une nette augmentation du nombre de cas observés en 2011 (n=30) et 2012 (n=38) contre en moyenne seulement 20 souches les autres années (*Figure 25*).

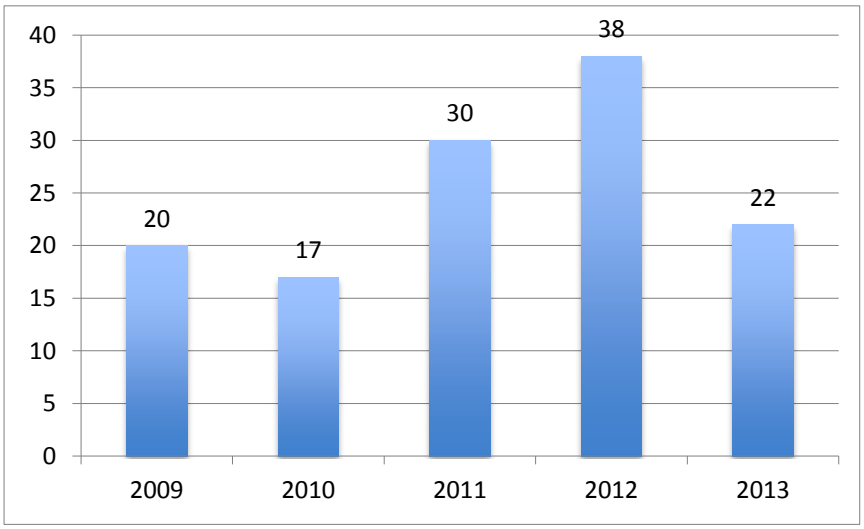


Figure 25 : Nombre de souches de SGA inclues et leur répartition sur la période de l'étude.

La *Figure 26* indique en parallèle la répartition mensuelle de toutes les souches de SGA isolées au CHU avec celles inclues dans notre étude.

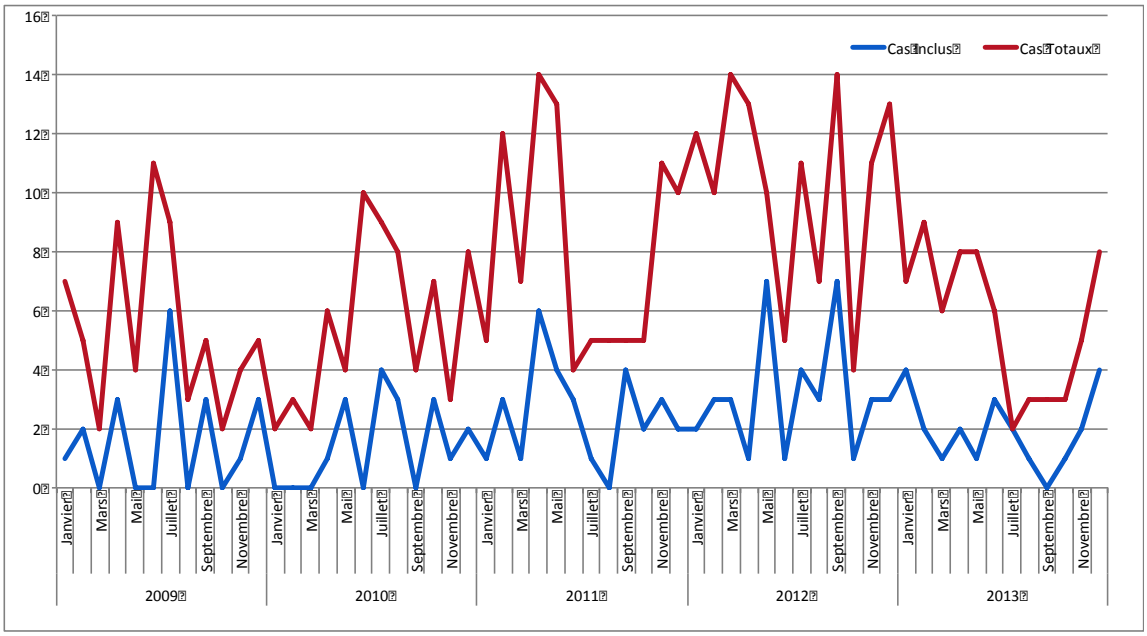


Figure 26 : Répartition de l'ensemble des souches de SGA isolées au laboratoire avec en parallèle la réparition des souches inclues dans l'étude.

Nous observons clairement que les pics d'isolement des souches inclues dans l'étude sont superposables dans le temps à ceux observés de manière globale sur tous les services du CHU de Toulouse. Ainsi, les cas inclus dans notre étude, malgré le biais de sélection des services, reflètent assez bien le phénomène global.

La *Figure 27* représente la répartition géographique de tous les patients inclus dans l'étude, en fonction de leur lieu de résidence. La grande majorité des patients était domiciliée dans le département de Haute-Garonne (n=97), et seulement 11 patients sur les 127 résidaient en dehors de la région Midi-Pyrénées. Parmi ces patients, six étaient originaires de départements frontaliers à la région Midi-Pyrénées (Lot-et-Garonne, Dordogne, Corrèze, Aude, Pyrénées-Orientales), quatre de départements éloignés (Seine-et-Marne, Isère, Allier, Alpes-Maritimes), et un était originaire d'Espagne.

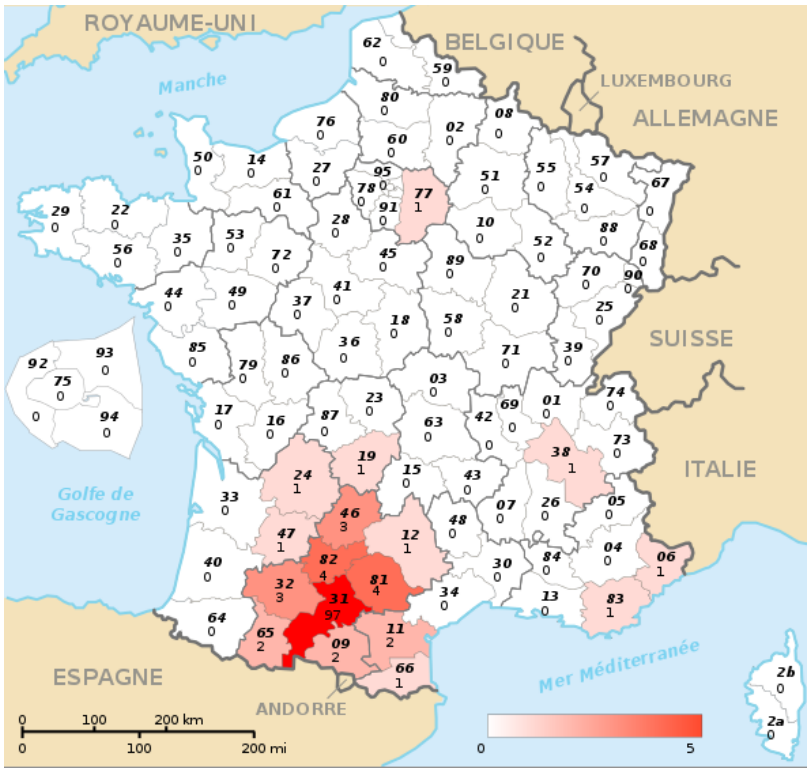


Figure 27 : Répartition géographique des cas d'infections à SGA inclus dans l'étude d'après le département de résidence des patients, toutes infections confondues.

La *Figure 28* représente la répartition géographique des patients atteints d'infections invasives à SGA. Les cas d'infections invasives inclus dans notre étude correspondaient pour 96% d'entre eux à des patients de la région Midi-Pyrénées. Seulement deux cas n'étaient pas issus de Midi-Pyrénées mais de départements limitrophes (Lot-et-Garonne et Dordogne). Un peu moins de la moitié, 43% des infections à SGA de patients habitant la Haute-Garonne correspondaient à des infections invasives, contre 53% pour les patients issus d'autres départements de la région Midi-Pyrénées.

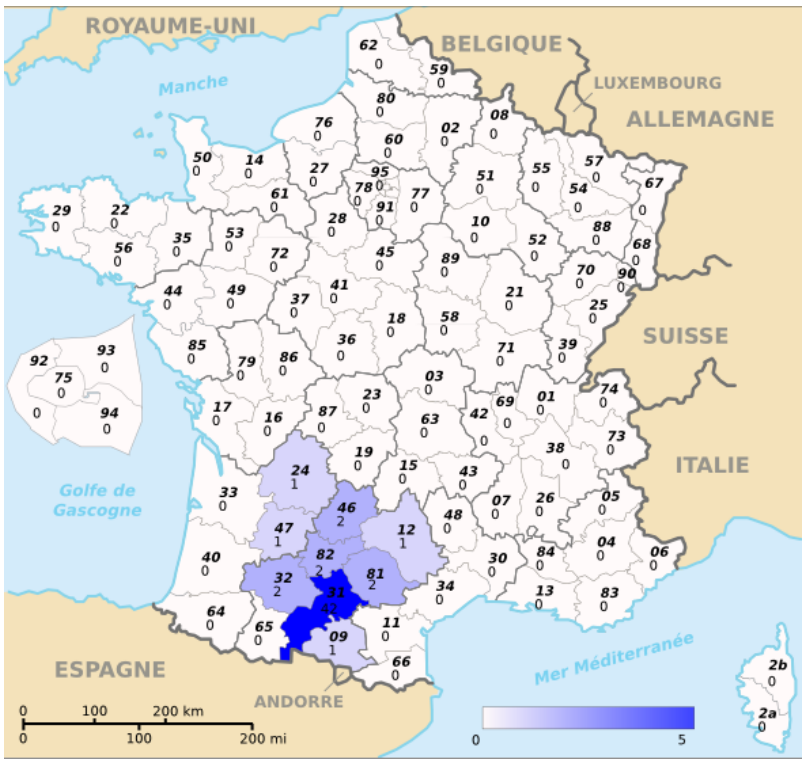


Figure 28 : Répartition géographique des cas d'infections invasives à SGA inclus dans l'étude d'après le département de résidence des patients.

Nous n'avons pas pu calculer l'incidence des infections invasives dans notre étude car il était très difficile de déterminer la population de référence. Nous pouvons supposer que le CHU de Toulouse reçoit la majorité des patients toulousains, et plutôt les cas graves d'autres départements de la région Midi-Pyrénées.

2. Tous types d'infections

2.1 Caractéristiques des patients

La tranche d'âge couverte par les patients de notre étude s'étend de 19 à 90 ans, avec un âge médian des patients de 41,1 ans (*Figure 29*). Ainsi, la moitié des cas de notre étude est survenue chez des patients âgés de moins de 40 ans.

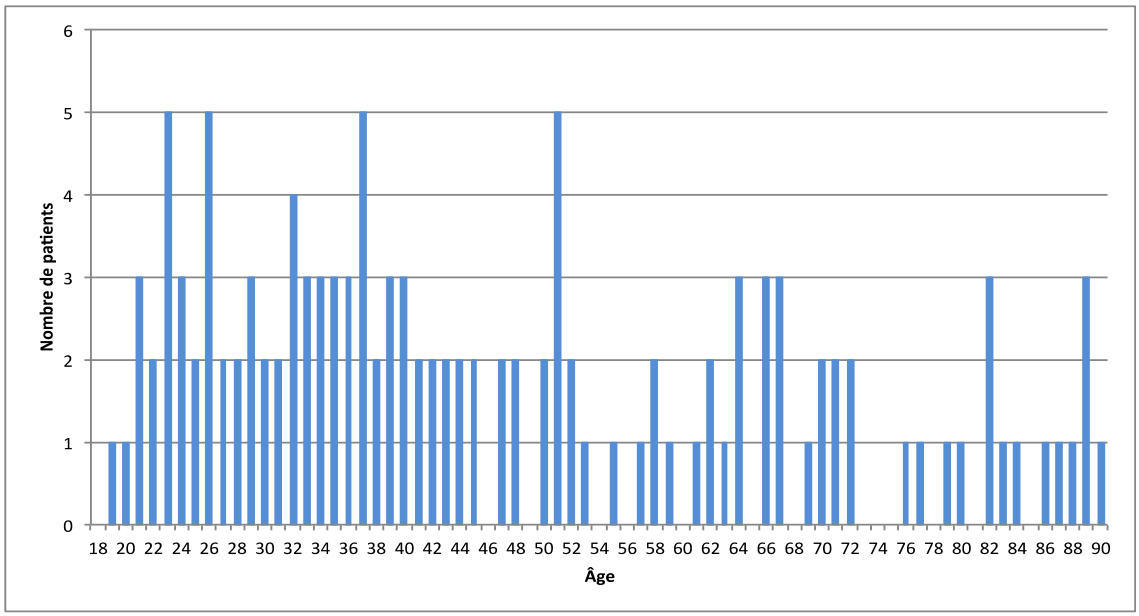


Figure 29 : Répartition des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues, en fonction de l'âge des patients.

Afin de mieux étudier les caractéristiques des 127 patients inclus dans notre étude, nous les avons regroupés en fonction de trois tranches d'âge : 18-39 ans (n=59), 40-64 ans (n=39), et ≥65 ans (n=29), et distribués en fonction de leur sexe (*Figure 30*). Cette répartition met en évidence un nombre décroissant d'infections en allant vers les tranches d'âge les plus âgées. Parmi les cas inclus dans notre étude, nous avons une majorité d'hommes, excepté dans la tranche d'âge la plus âgée, avec un sex-ratio à 1,76 toutes infections confondues.

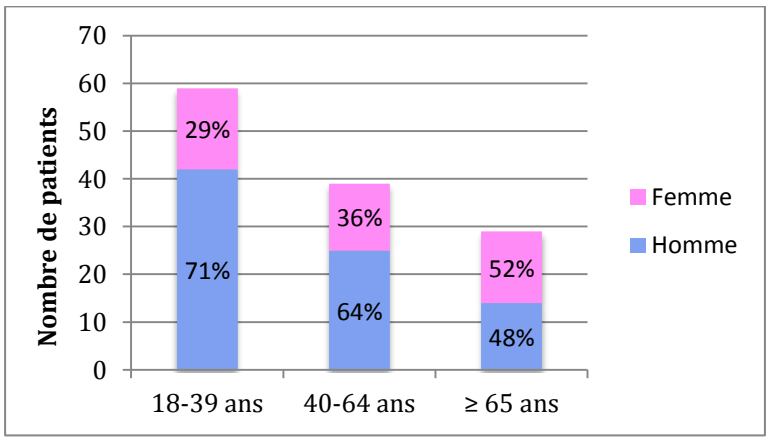


Figure 30 : Répartition des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues, par tranche d'âge et distribution des sexes dans chaque tranche d'âge.

En prenant la classe d'âge 18-39 ans comme référence, nous n'observons pas de différence significative du ratio homme/femme pour la classe d'âge 40-64 ans (p=0,56). En revanche, pour la classe d'âge ≥ 65 ans, le ratio homme/femme est significativement différent de celui de la classe 18-39 ans (p<0,05). Dans la classe d'âge la plus âgée, les femmes deviennent plus nombreuses que les hommes.

2.2 Présentation clinique

La répartition des types de prélèvements dont sont issues les souches analysées est indiquée par la *Figure 31*. Quand plusieurs prélèvements de localisation différente étaient positifs à SGA chez un même patient, nous avons choisi d'analyser en priorité les souches issues d'hémocultures puis des pièces opératoires (tissus mous profonds). Plus de la moitié des souches (57%) sont issues de prélèvements de la peau et des tissus mous, incluant les plus superficiels comme les profonds, et quasiment un quart (23%) par les hémocultures. Les autres prélèvements correspondent à ceux de la sphère ORL (16%), gorge ou phlegmon de l'amygdale, et ostéo-articulaires (4%), incluant liquide articulaire, biopsie synoviale, et bourse séreuse.

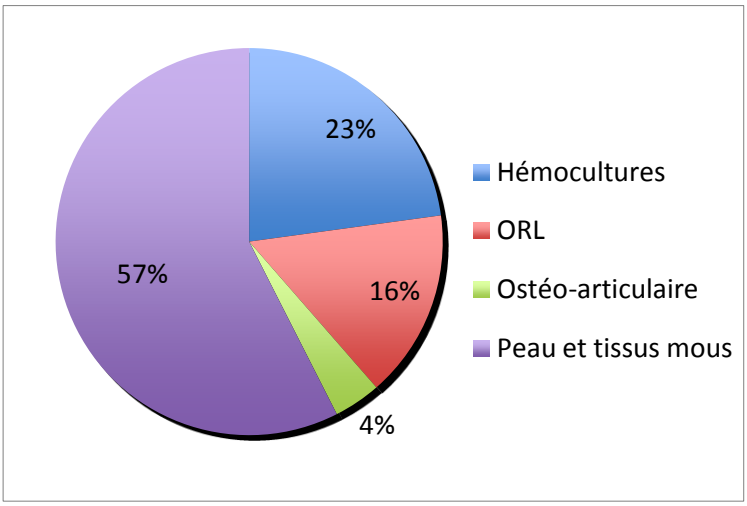


Figure 31 : Types de prélèvements dont sont issues les souches de SGA analysées, toutes infections confondues.

Concernant les présentations cliniques (*Figure 32*), les résultats sont, logiquement, assez superposables à ceux de l'origine des prélèvements (*Figure 31*). La **majorité des infections inclues** dans notre étude sont des **infections de la peau et des tissus mous (67%)** ; suivies par 12% de bactériémies sans foyer identifié, 16% d'infections oro-pharyngées, 4% d'infections ostéo-articulaires, et 1% d'infections intra-abdominales (un seul cas). **Les infections invasives représentent 43% des cas totaux inclus dans l'étude** soit 54 cas d'infections invasives et 73 cas d'infections non invasives.

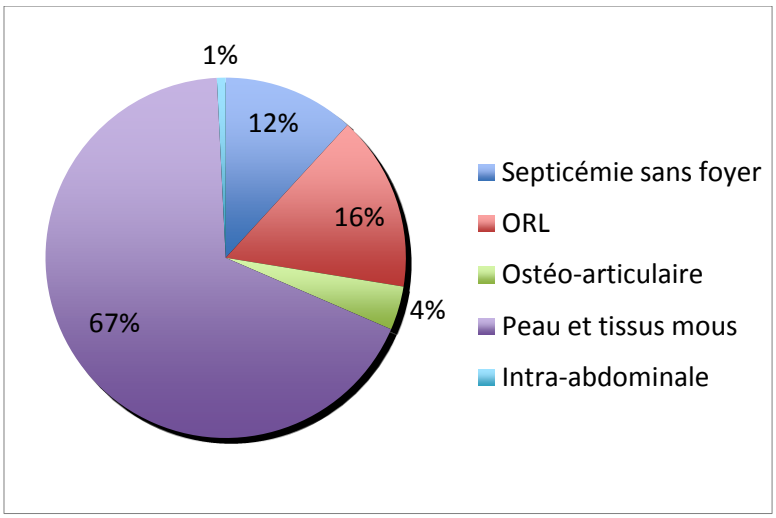


Figure 32 : Présentations cliniques des cas d'infections à SGA, toutes infections confondues.

Parmi toutes ces infections, il ressort que les plus graves sont, en première position, **les dermo-hypodermites bactériennes nécrosantes avec ou sans fasciite nécrosante** qui sont **associées à un SCTS dans 70,6% des cas**, ont nécessité un passage en réanimation ou unité de soins intensifs (USI) dans 76,5% des cas, et entraîné un **décès dans 29,4% des cas**. En seconde position, viennent les **septicémies sans foyer identifié associées à un SCTS dans 33,3% des cas**, un passage en réanimation dans 60% des cas et un **décès dans 26,7% des cas** (*Tableau X*).

Nous avons observé une augmentation du nombre d'infections à SGA en 2011 et 2012 par rapport aux autres années, et avons voulu savoir si cette augmentation était due à un nombre plus important d'infections invasives, comme nous en avions l'impression *a priori*. D'après la *Figure 33*, l'augmentation des cas d'infections à SGA paraît être liée à un nombre plus important d'infections non invasives en 2011 et 2012, mais également un nombre bien supérieur d'infections invasives en 2012 par rapport aux autres années.

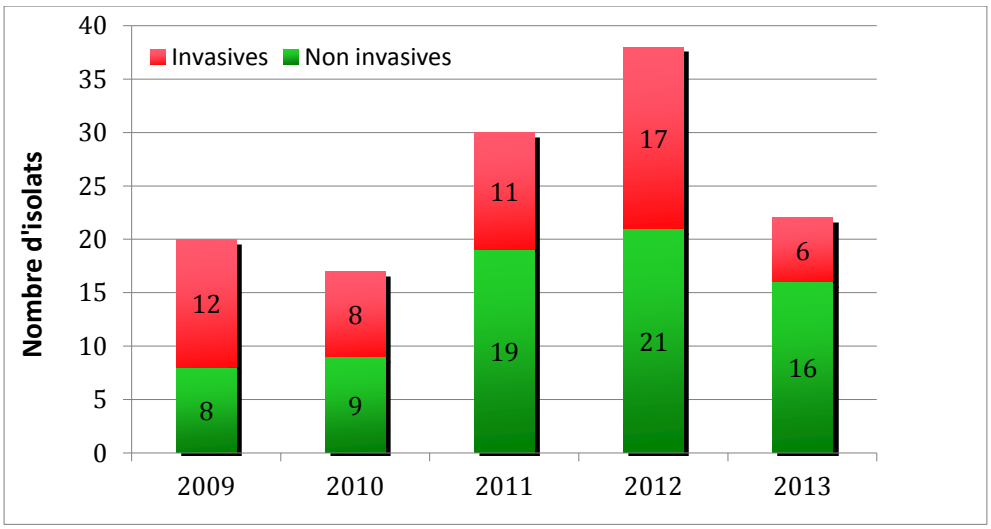


Figure 33 : Nombre d'infections invasives et non invasives par année.

En comparant le ratio infections invasives/non invasives sur les cinq années de l'étude, nous n'observons pas de différence globale significative (p=0,06).

Le *Tableau IX* compare le ratio infections invasives/non invasives de chaque année par rapport à l'année 2009 prise comme référence. Nous n'observons pas non plus de différence significative de ce ratio en 2011 et 2012 par rapport à 2009, en revanche, le ratio est significativement différent en 2013 avec, en proportion, davantage d'infections non invasives.

Tableau IX : Analyse statistique de la proportion d'infections invasives et non invasives par année.

	Infections invasives	Infections non invasives	p-value
2009	12	8	
2010	8	9	0,43
2011	11	19	0,11
2012	17	21	0,27
2013	6	16	<0,05

2.3 Génotype *emm*

La *Figure 34* représente la répartition des génotypes *emm* de l'ensemble des souches de SGA étudiées. Les génotypes les plus prévalents sont, dans l'ordre décroissant : ***emm*1** (17%), ***emm*89** (10%), ***emm*4** et ***emm*28** (9%), *emm*12, *emm*59 et *emm*75 (6% chacun). Ces sept types *emm* représentent à eux seuls 63% de l'ensemble des isolats analysés. Au total, 32 types différents ont été identifiés, tous étaient déjà référencés par le CDC. Nous n'avons donc découvert aucun nouveau type *emm* parmi les souches de notre étude.

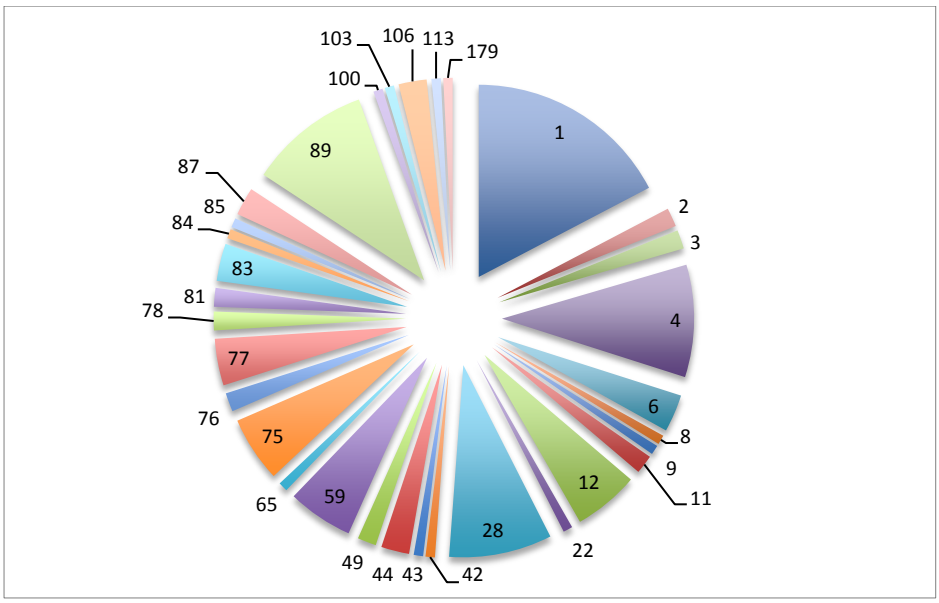


Figure 34 : Répartition des types emm, toutes infections confondues.

Le *Tableau X* présente les types de présentations cliniques de toutes les infections à SGA inclues dans l'étude avec l'issue des cas, ainsi que l'association avec les types e*mm* les plus prévalents. Ce tableau nous montre clairement que le type *emm*1 est celui qui semble entraîner le plus d'infections sévères et/ou invasives. Parmi les 22 souches e*mm*1, 40,9% d'entre elles sont responsables de l'apparition d'un SCTS, 54,5% ont nécessité un passage en réanimation ou USI, et 18,2% ont entraîné un décès. Parmi les autres types *emm* les plus délétères, se trouvent *emm*59 et *emm*75 responsables dans 28,6% des cas d'un SCTS, et *emm*28 dans 27,3% des cas. En termes de défaillance multiviscérale et létalité, les types *emm*59 et *emm*75 paraissent plus importants que *emm*28 avec respectivement 28,6% et 42,9% de passage en réanimation et un décès dans 14,3% des cas.

Tableau X : Présentations cliniques des infections à SGA (invasives et non invasives) et association avec les types emm les plus prévalents.

Présentation clinique	*emm*1	*emm*89	*emm*4	*emm*28	*emm*12	*emm*59	*emm*75	Autres types *emm*	*Total*	SCTS	Soins intensifs ou réa	Décès
Peau et tissus mous (hors DHBN +/- FN)	11	5	6	4	4	5	3	34	69	5 (7,2%)	6 (8,7%)	0 (0%)
ORL	1	2	3	3	2	1	2	6	20	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
Septicémie sans foyer	2	3	1	2	0	0	0	7	15	**5 (33,3%)**	**9 (60%)**	**4 (26,7%)**
Ostéo-articulaire	1	2	2	0	0	0	0	0	5	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)
Intra-abdominale	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DHBN +/- FN	7	1	0	2	1	1	2	3	17	**12 (70,6%)**	**13 (76,5%)**	**5 (29,4%)**
Total	22	13	12	11	7	7	7	48	127	23	30	10
SCTS	**9 (40,9%)**	1 (7,7%)	1 (8,3%)	3 (27,3%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	4 (8,3%)	23			
Soins intensifs ou réa	**12 (54,5%)**	1 (7,7%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	**3 (42,9%)**	9 (18,8%)	30			
Décès	**4 (18,2%)**	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	2 (4,2%)	10			

2.4 Profil de toxines

Nous avons mis en évidence 13 profils de toxines différents d'après les six gènes de toxines et superantigènes recherchés au CNR-Strep. Le détail des profils ainsi que le nombre de souches partageant le même profil (pas forcément du même génotype *emm*) est indiqué dans le *Tableau XI.*

Tableau XI : Profils de toxines identifiés parmi toutes les souches et fréquence de détection de chaque gène.

Profil	*SpeA*	*SpeB*	*SpeC*	*Ssa*	*Sic*	*SmeZ*	Nb total souches
011001	neg	POS	POS	neg	neg	POS	39
010001	neg	POS	neg	neg	neg	POS	33
110011	POS	POS	neg	neg	POS	POS	18
011101	neg	POS	POS	POS	neg	POS	13
010000	neg	POS	neg	neg	neg	neg	5
010101	neg	POS	neg	POS	neg	POS	4
011000	neg	POS	POS	neg	neg	neg	4
110101	POS	POS	neg	POS	neg	POS	3
111011	POS	POS	POS	neg	POS	POS	3
110001	POS	POS	neg	neg	neg	POS	2
000001	neg	neg	neg	neg	neg	POS	1
110000	POS	POS	neg	neg	neg	neg	1
110111	POS	POS	neg	POS	POS	POS	1
Total :	28 (22,0%)	126 (99,2%)	59 (46,5%)	21 (16,5%)	22 (17,3%)	117 (92,1%)	127

Le gène *speB* a été détecté dans toutes les souches analysées excepté une. *SpeB* était donc présent chez 99,2% des souches. *SmeZ* a également été retrouvé dans une grande majorité des souches analysées (92,1%). Parmi les souches *smeZ-*, la majorité était responsable d'infections non invasives (9/10). Les autres gènes étudiés *speA*, *speC*, *ssa* et *sic* ont été retrouvés de façon plus sporadique dans 22,0%, 46,5%, 16,5% et 17,3% des souches respectivement.

Tableau XII : Profils de toxines les plus prévalents et associations avec les types emm les plus prévalents.

Profil	*emm*1	*emm*89	*emm*4	*emm*28	*emm*59	*emm12*	*emm75*	Nb souches avec le profil
011001	0	11	0	10	0	2	5	28/39
010001	0	2	0	0	7	4	2	15/33
110011	**18**	0	0	0	0	0	0	18/18
011101	0	0	11	0	0	0	0	11/13

Les profils de toxines les plus prévalents sont en grande partie expliqués par les génotypes les plus fréquents (*Tableau XII*). Les profils de toxines sont fortement liés au génotype de la souche, en particulier le profil s*peA*+ *speB*+ *sic*+ et *smeZ*+ qui correspond dans 100% des cas au génotype *emm*1. Le *Tableau XIII* met en évidence la fréquence d'association de chaque toxine avec un type *emm* donné parmi les plus prévalents. Sont représentés dans ce tableau uniquement les génotypes pour lesquels au minimum quatre souches ont été identifiées dans l'étude.

Tableau XIII : Fréquence d'association des toxines et superantigènes parmi les types emm les plus prévalents.

Valeurs en gras : associations entre toxine et génotype retrouvées dans 100% des souches analysées.
Cases grisées : associations d'intérêt retrouvées au sein du génotype.

	speA	***speB***	***speC***	***ssa***	***sic***	***smeZ***	**Nb total souches**	**Nb souches inf. invasives**
*emm*1	**22 (100%)**	**22 (100%)**	3 (13,6%)	1 (4,5%)	**22 (100%)**	**22 (100%)**	22	18
*emm*4	0	**12 (100%)**	11 (91,7%)	**12 (100%)**	0	**12 (100%)**	12	2
*emm*6	0	**4 (100%)**	**4 (100%)**	0	0	3 (75%)	4	0
*emm*12	1 (14,3%)	**7 (100%)**	2 (28,6%)	0	0	**7 (100%)**	7	3
*emm*28	0	10 (90,9%)	10 (90,9%)	0	0	**11 (100%)**	11	5
*emm*59	0	**7 (100%)**	0	0	0	**7 (100%)**	7	2
*emm*75	0	**7 (100%)**	5 (71,4%)	0	0	**7 (100%)**	7	5
*emm*77	0	**5 (100%)**	2 (40%)	0	0	**5 (100%)**	5	0
*emm*83	0	**4 (100%)**	1 (25%)	0	0	**4 (100)**	4	1
*emm*89	0	**13 (100%)**	11 (84,6%)	0	0	**13 (100%)**	13	7

Nous remarquons une nouvelle fois que l'exotoxine *speB* et le superantigène *smeZ* sont quasiment présents dans toutes les souches de SGA analysées. Une seule souche, parmi toutes les souches analysées, de type *emm*28, ne possédait pas *speB*, même après vérification. Un séquençage du génome entier de la souche est en cours pour savoir s'il s'agit d'une mutation au niveau de la séquence de fixation des amorces utilisées pour la PCR, ou bien d'une réelle délétion du gène. Notons que cette souche était responsable d'une infection invasive à type de septicémie sans foyer identifié, avec syndrome de choc ayant conduit au décès. Parmi les génotypes les plus prévalents, une souche *emm*6 ne possédait pas le gène *smeZ.* Parmi toutes les souches analysées,

seulement dix souches ne possédaient pas *smeZ* : *emm*2, *emm*6, *emm*44, *emm*49, *emm*81, et *emm*84, dont une seule responsable d'une infection invasive. Les cases grisées du *Tableau XIII* indiquent les toxines retrouvées systématiquement au sein du génotype et servant notamment à vérifier la concordance des résultats d'expertise des souches entre génotype et toxines. Ainsi, les souches de génotype *emm*1 portent forcément les gènes *speA* et *sic*, *sic* étant spécifique de ce génotype, et les souches *emm*4 portent toutes *ssa*.

Le *Tableau XIV* représente la fréquence de chaque toxine en fonction des présentations cliniques. *SpeA* et *sic* sont présents en plus grande proportion dans les DHBN+/-FN (47,1% et 41,2% respectivement). Une seule souche dans notre étude ne porte pas *speB*, responsable d'un cas de septicémie sans foyer. *SpeC* est le plus fréquent dans les infections ORL (65%) mais est également retrouvé dans un grand nombre d'infections invasives de type DHBN+/-FN (47,1%). Tandis que *ssa,* semble plus souvent associé aux infections non invasives type pharyngites et infections peu graves de la peau et des tissus mous. *SmeZ* présente les fréquences les plus basses parmi les infections non invasives type pharyngites et infections peu graves de la peau et des tissus mous (environ 90%).

Tableau XIV : Fréquence d'association des toxines et superantigènes avec les présentations cliniques.

	speA	***speB***	***speC***	***Ssa***	***sic***	***smeZ***	**Total**
Peau et tissus mous (hors DHBN +/- FN)	13 (18,8%)	69 (100%)	30 (43,5%)	**14 (20,3%)**	11 (15,9%)	**62 (89,9%)**	69
ORL	3 (15%)	20 (100%)	**13 (65%)**	3 (15%)	1 (5%)	**18 (90%)**	20
Septicémie sans foyer	3 (20%)	**14 (93,3%)**	4 (26,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	14 (93,3%)	15
Ostéo-articulaire	*1 (20%)*	*5 (100%)*	***4 (80%)***	***2 (40%)***	*1 (20%)*	*5 (100%)*	*5*
Intra-abdominale	*0 (0%)*	*1 (100%)*	*0 (0%)*	*0 (0%)*	*0 (0%)*	*1 (100%)*	*1*
DHBN +/- FN	**8 (47,1%)**	17 (100%)	8 (47,1%)	1 (5,9%)	**7 (41,2%)**	17 (100%)	17

Il est difficile de discuter de la significativité des chiffres du *Tableau XIV* concernant les infections ostéo-articulaires et intra-abdominales étant donné le faible nombre de cas inclus dans notre étude.

2.5 Résistance aux antibiotiques

Toutes les souches analysées étaient sensibles aux béta-lactamines, à la vancomycine, ainsi qu'à la gentamicine 500 µg. Nous avons trouvé une résistance phénotypique globale des souches de 25,5% à la norfloxacine (utile au dépistage des résistances aux fluoroquinolones), 25,2% à la tétracycline, 10,2% à l'érythromycine, et 5,5% à la lincomycine/clindamycine.

Pour les souches résistantes phénotypiquement aux MLS et/ou à la tétracycline, nous avons recherché un certain nombre de gènes de résistance. Nous avons trouvé une **résistance génotypique globale des souches de 8,7% aux macrolides, et 27,6% à la tétracycline.** Toutes les résistances phénotypiques observées ont pu être expliquées par la présence d'un des gènes de résistance recherchés. La *Figure 35* représente l'évolution de la fréquence des résistances aux macrolides et à la tétracycline sur la période de l'étude. Une augmentation importante de la résistante à l'érythromycine est observée en 2013 (31,8% en 2013 versus 2,6% en 2012). Le gène *erm*(T) n'étant recherché que depuis 2013 pourrait biaiser ce résultat, mais la tendance est exactement la même avec la résistance phénotypique. Nous observons également une augmentation importante de la résistance à la tétracycline à partir de 2010 comparé à 2009.

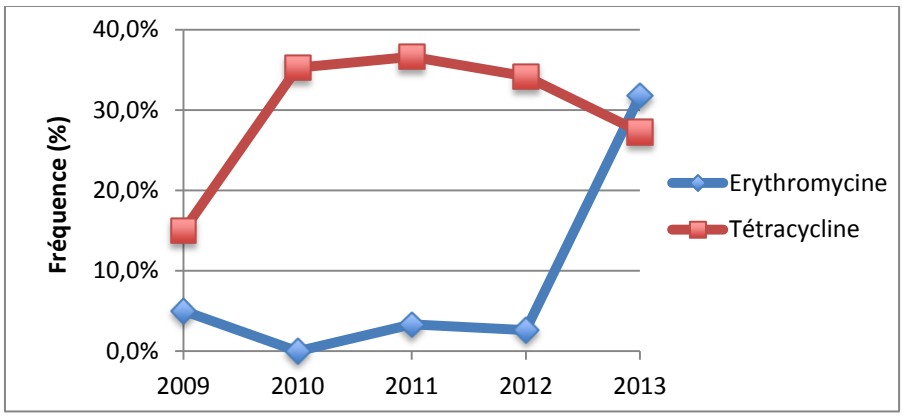


Figure 35 : Évolution de la résistance génotypique à l'érythromycine et à la tétracycline des souches de SGA isolées entre 2009 et 2013.

Parmi les 11 souches résistantes à l'érythromycine sur la période de l'étude, aucune des souches ne porte le gène *erm*(TR), 2 souches (18%) sont porteuses de *erm*(B) qui confère également une résistance à la clindamycine (phénotype MLS_B constitutif), 5 souches (46%) de *erm*(T) (phénotype MLS_B inductible), et 4 souches (36%) de *mef*(A) qui caractérise le mécanisme d'efflux (phénotype M) (*Figure 36*).

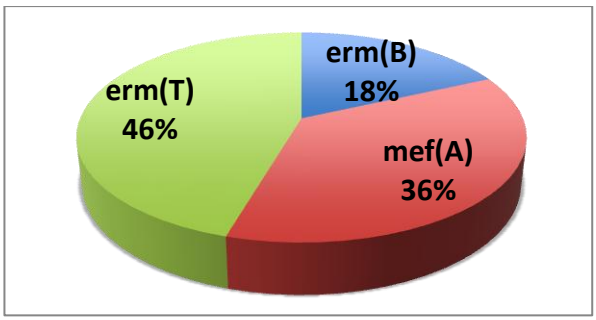


Figure 36 : Répartition des gènes de résistance à l'érythromycine identifiés parmi les SGA analysés (n=11).

Le gène *erm*(B) a été retrouvé chez une souche *emm*1, responsable d'une infection invasive grave (FN avec SCTS et amputation), et une souche *emm*76 non invasive. Le gène *mef*(A) a été retrouvé chez trois souches responsables d'infections non invasives *emm*4, *emm*11 et *emm*49 et une souche invasive *emm*113 (septicémie sans foyer d'évolution favorable). Le gène *erm*(T) a été retrouvé chez cinq souches isolées en 2013, toutes responsables d'infections non invasives, deux souches *emm*77, deux *emm*89 et une *emm*4.

Parmi les 35 souches résistantes à la tétracycline isolées sur la période de l'étude, trois d'entre elles présentaient une résistance associée à l'érythromycine seule et une seule souche présentait une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine. Les gènes de résistance à la tétracycline : *tet*(M), *tet*(O), *tet*(L) et *tet*(K) ont été recherchés chez les 35 souches résistantes. Leur répartition est la suivante : 29 souches sont porteuses du gène *tet*(M), 2 souches de *tet*(O), et 4 souches portent à la fois les gènes *tet*(M) et *tet*(L) (*Figure 37*).

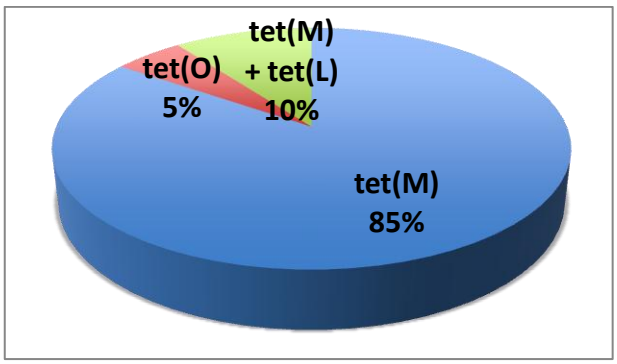


Figure 37 : Répartition des gènes de résistance à la tétracycline identifiés parmi les SGA analysés (n=35).

Les 35 souches résistantes à la tétracycline appartenaient à 19 génotypes *emm* différents. Les génotypes les plus représentés étaient : *emm*59 avec 7 souches porteuses de *tet*(M) du même sous-type *emm*59.0 dont l'appartenance au même clone a été démontrée par électrophorèse en champ pulsé (cas groupé établi) ; *emm*83.1 avec 4 souches porteuses de *tet*(M) et *emm*106.0 avec 3 souches porteuses de *tet*(M), orientant vers de possibles cas groupés supplémentaires mais non vérifiés à ce jour.

3. Comparaison des infections invasives et non invasives

3.1 Caractéristiques des patients

La *Figure 38* indique la répartition des patients ayant présenté une infection invasive ou non invasive à SGA par tranche d'âge et en fonction du sexe.

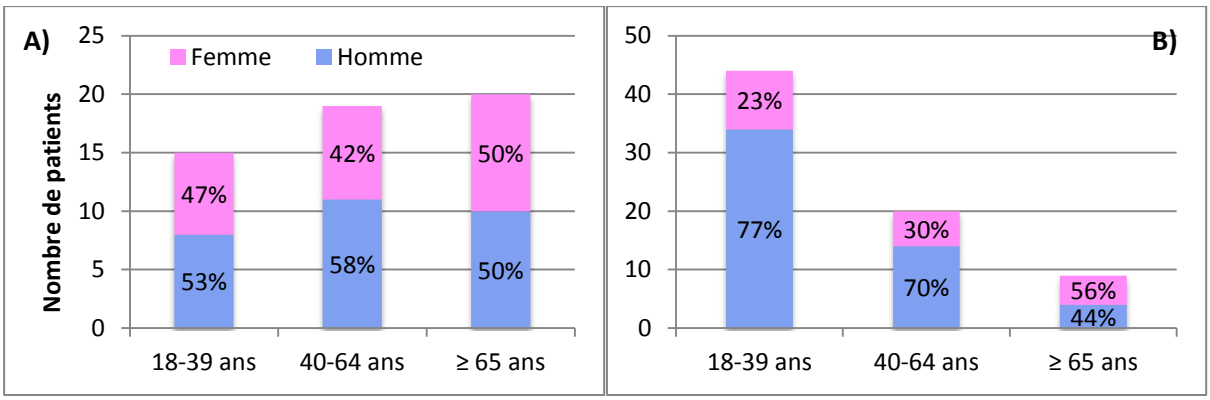


Figure 38 : Répartition des cas d'infections invasives (A) et non invasives (B) à SGA par tranche d'âge et distribution des sexes dans chaque tranche d'âge.

Nous observons une répartition de l'âge des patients inversée : le nombre d'infections invasives augmente avec l'âge des patients, 72% des patients ont plus de 40 ans au moment de la survenue d'une infection invasive à SGA ; tandis qu'il diminue pour les infections non invasives, touchant des patients plus jeunes. En comparant les caractéristiques des patients entre les deux groupes « infections invasives » et « non invasives », nous trouvons un sex-ratio de 1,16 et 2,48, et un âge médian de 58,7 et 34,7 ans respectivement. La répartition homme/femme des infections invasives paraît plus équilibrée quelle que soit la tranche d'âge, par rapport à la répartition au sein des infections non invasives, pour lesquelles les hommes sont nettement plus touchés sauf dans la classe d'âge des plus de 65 ans. La comparaison du ratio homme/femme de chaque classe d'âge, par rapport à la classe d'âge 18-39 ans ne montre pas de différence significative que ce soit pour les infections invasives (40-64 ans : p=0,79 et ≥ 65 ans : 0,85) ou non invasives (p=0,75 et 0,07). Le nombre de patients par classe d'âge est sans doute trop faible pour pouvoir observer une quelconque différence significative.

3.2 Présentation clinique

La *Figure 39* compare la répartition des présentations cliniques parmi les infections définies comme invasives (n=54) et non invasives (n=73).

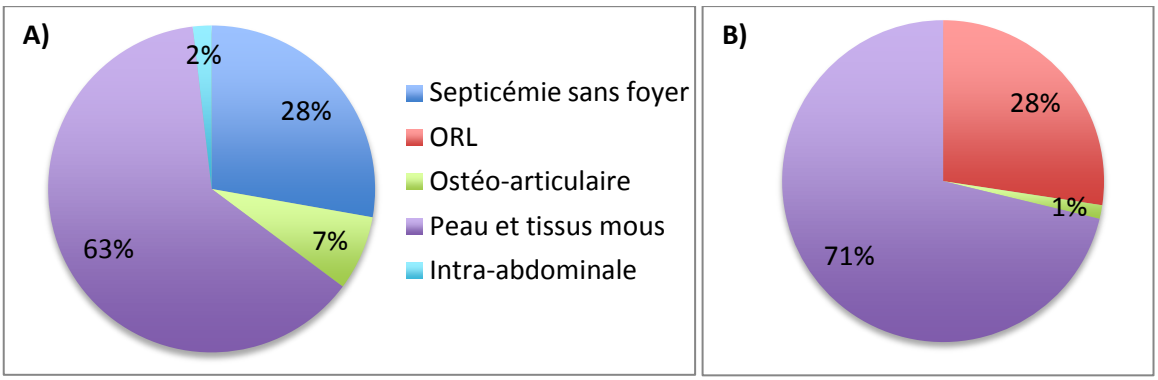


Figure 39 : Répartition des présentations cliniques parmi les infections invasives (A) et non invasives (B).

Que ce soit parmi les infections invasives ou non invasives, la principale manifestation clinique des infections à SGA dans notre étude concerne la peau et les tissus mous : elles représentent 63% des infections invasives et 71% des infections non invasives. Parmi les infections non invasives, la seconde présentation clinique la plus fréquente est la pharyngite (28%), et seulement un cas d'infection ostéo-articulaire (1%) a été classé en non invasif car il s'agissait d'une ostéomyélite chronique plurimicrobienne (SGA associé à *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*). Parmi les infections invasives, la seconde présentation clinique la plus fréquente est la septicémie sans foyer identifié (28%), puis les infections ostéo-articulaires (7%) représentées par les arthrites septiques, et un cas d'infection intra-abdominale (2%) consistant en une pelvi-péritonite à hémoculture positive.

La *Figure 40* détaille les présentations cliniques inclues dans l'item « infections de la peau et des tissus mous ».

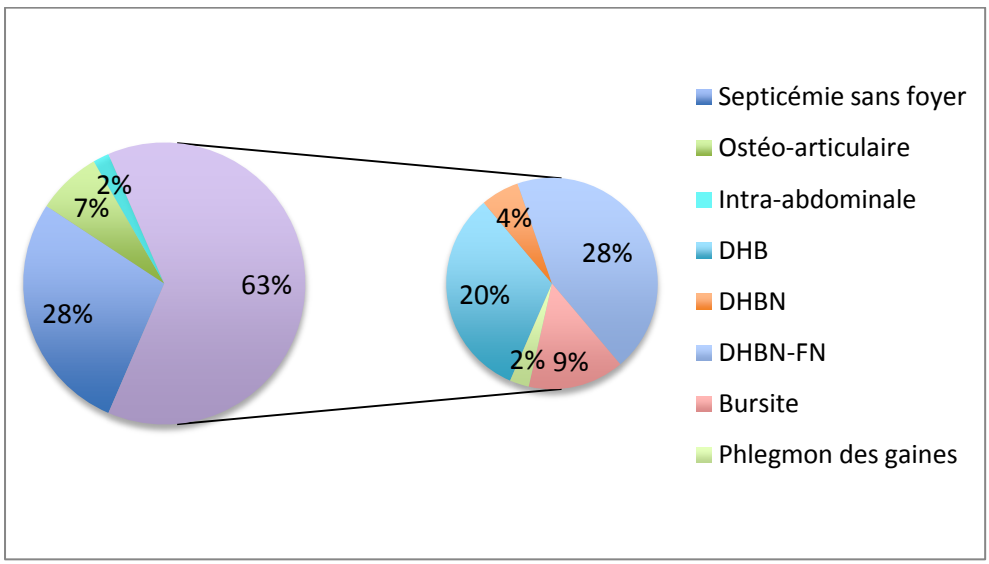


Figure 40 : Répartition des présentations cliniques parmi les infections invasives et détail des infections de la peau et des tissus mous.

Les infections de la peau et des tissus mous représentent 63% de l'ensemble des infections invasives. Au sein de ces infections, les dermo-hypodermites nécrosantes sont les plus représentées (32%), dans la majorité des cas associées à une fasciite nécrosante, viennent ensuite les dermo-hypodermites non nécrosantes ou « érysipèle » (20%), puis les bursites (9%) et un cas de phlegmon des gaines (2%).

3.1 Facteurs prédisposants

Le *Tableau XV* compare la présence de facteurs de risque parmi les infections invasives et non invasives.

Tableau XV : Présence de facteurs de risque dans les infections invasives et non invasives.

Les données sont présentées pour l'âge sous la forme de moyenne et écart-type, et pour les autres données avec le nombre de patients (%).

	Infections invasives (n=54)	**Infections non invasives (n=73)**	**p-value**
Âge	56,8 ± 19,6	39,6 ± 17,2	**< 0,0001**
Homme	29 (54)	52 (71)	**< 0,05**
Condition sous-jacente			
Diabète	6 (11)	8 (11)	0,96
Alcoolisme	8 (15)	5 (7)	0,17
Tabac	12 (22)	10 (14)	0,25
Immunodépression *	3 (6)	4 (5)	0,97
Toxicomanie IV	2 (4)	5 (7)	0,70
Cancer **	8 (15)	1 (1)	**< 0,05**
Obésité	6 (11)	4 (6)	0,28
Insuffisance rénale chronique	5 (9)	2 (3)	0,13
AINS	18 (33)	10 (14)	**< 0,05**
Corticoïdes	2 (4)	1 (1)	0,58

* patients sous Arava® (PAR), Vidaza®, chloraminophène (LLC)

** hémopathies (LLC, MDS, lymphome B) ou tumeurs solides (prostate, côlon, mammaire).

Les patients atteints d'infections invasives sont significativement plus âgés que ceux atteints d'infections non invasives. Les hommes sont significativement moins représentés au sein des infections invasives par rapport aux infections non invasives. Les facteurs de risque de développer une infection invasive à SGA qui ressortent comme significatifs dans notre étude sont : les cancers, et la prise d'AINS dans les jours précédant l'infection. Pour les corticoïdes, la significativité est difficile à établir étant donné le faible nombre de patients concernés.

Nous rapportons au moins un facteur de risque, parmi les conditions sous-jacentes, ou la prise d'AINS ou de corticoïdes, chez 80% des patients atteints d'une infection invasive à SGA contre 47% des patients avec une infection non invasive.

3.2 Génotype *emm*

La *Figure 41* représente la répartition des génotypes *emm* parmi les infections invasives et non invasives.

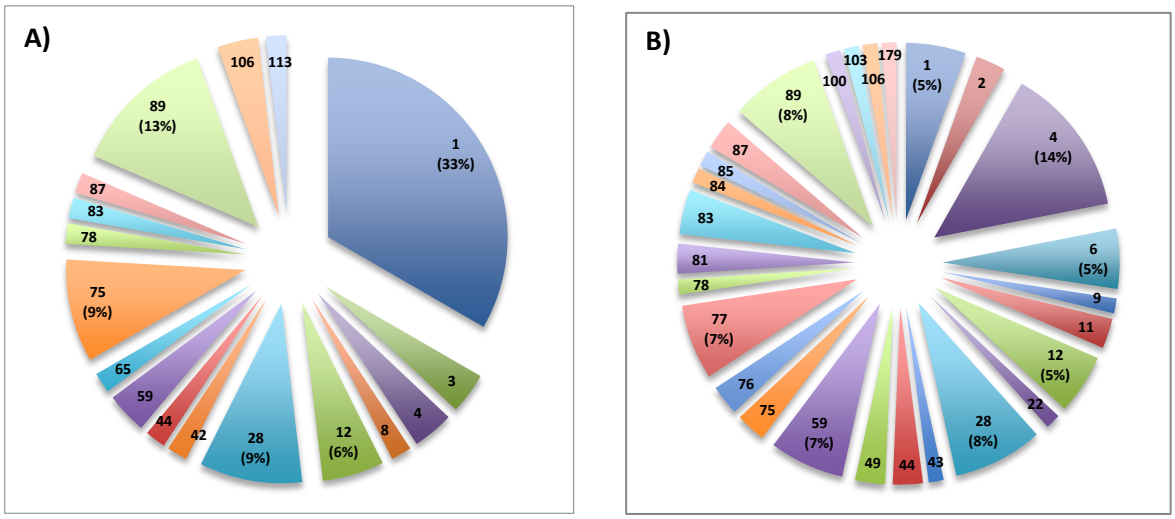


Figure 41 : Génotypes emm des souches responsables d'infections invasives (A) et non invasives (B).

Parmi les infections non invasives, la diversité des génotypes rencontrés est beaucoup plus importante : 27 types différents contre 17 parmi les infections invasives. Les génotypes les plus prévalents dans les infections invasives sont, dans l'ordre décroissant : ***emm*1** (33%), ***emm*89** (13%), ***emm*28** et ***emm*75** (9%). Ces quatre génotypes représentent à eux seuls 64% des souches responsables d'infections invasives. Tandis que les génotypes les plus prévalents dans les infections non invasives sont : ***emm*4** (14%), ***emm*89** et ***emm*28** (8% chacun), *emm*59 et *emm*77 (7% chacun).

Le *Tableau XVI* indique les types *emm* les plus prévalents (pour lesquels plus de 4 souches du génotype ont été identifiées) et leur répartition entre infections invasives et non invasives.

Tableau XVI : Répartition des types emm les plus prévalents en fonction du type d'infection invasives et non invasives.

emm	Invasives	Non invasives	Total	*p-value*
1	18	4	22	**< 0,0001**
4	2	10	12	0,07
6	0	4	4	0,14
12	3	4	7	0,98
28	5	6	11	0,84
59	2	5	7	0,70
75	5	2	7	0,13
77	0	5	5	0,07
83	1	3	4	0,64
89	7	6	13	0,38

Le seul génotype pour lequel nous trouvons une différence significative entre le nombre de souches responsables d'infections invasives et non invasives est *emm*1. Ce génotype est significativement plus fréquemment retrouvé parmi les infections invasives ($p < 0,0001$).

La *Figure 42* représente de façon graphique le nombre d'isolats pour chaque génotype responsable d'infections invasives et non invasives.

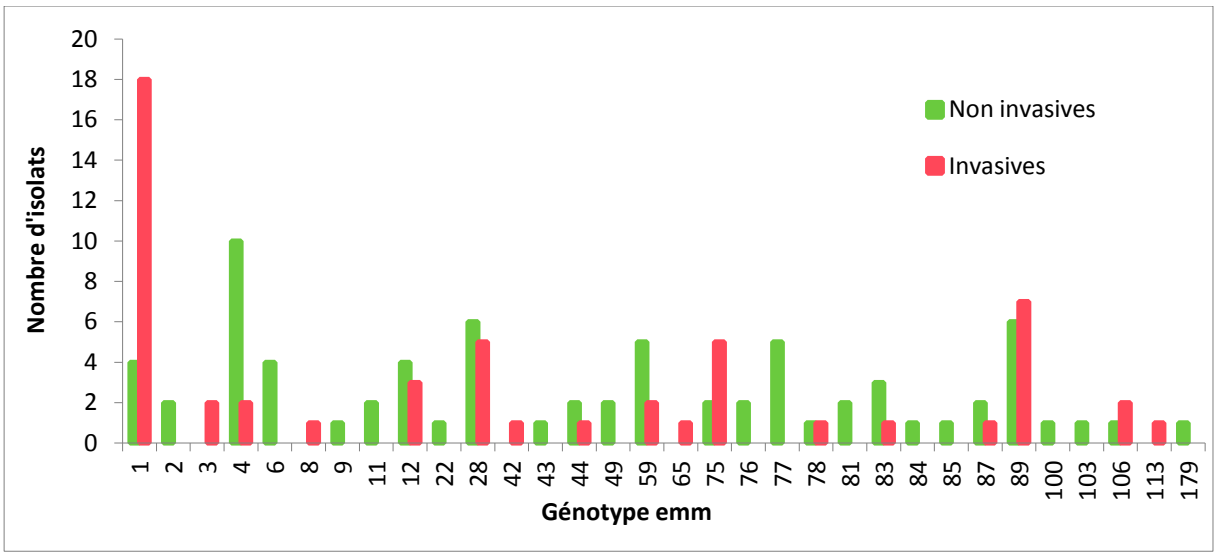


Figure 42 : Nombre d'isolats responsables d'infections non invasives et invasives en fonction du génotype emm.

D'après cette figure, le génotype *emm*75 semble également associé aux infections invasives, et *emm*4, 6 et 77 aux infections non invasives, mais les différences observées ne sont pas significatives. Le nombre de souches avec ces génotypes est probablement insuffisant pour pouvoir observer une différence significative.

3.3 Profil de toxines

La *Figure 43* indique la fréquence des gènes codant les toxines ou superantigènes en fonction du type d'infection invasive ou non invasive.

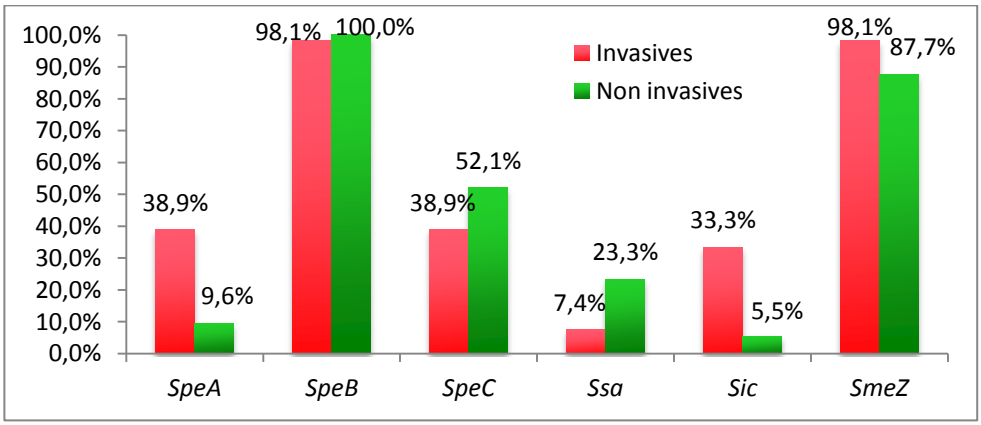


Figure 43 : Fréquence des gènes codant les toxines ou superantigènes parmi les infections invasives et non invasives.

Tableau XVII : Analyse statistique de la distribution des toxines au sein des infections invasives et non invasives.

	Invasives (n=54)	**Non invasives (n=73)**	**p-value**
SpeA	21 (39)	7 (10)	**< 0,0001**
SpeB	53 (98)	73 (100)	0,43
SpeC	21 (39)	38 (52)	0,14
Ssa	4 (7)	17 (23)	**< 0,05**
Sic	18 (33)	4 (6)	**< 0,0001**
SmeZ	53 (98)	64 (88)	**< 0,05**

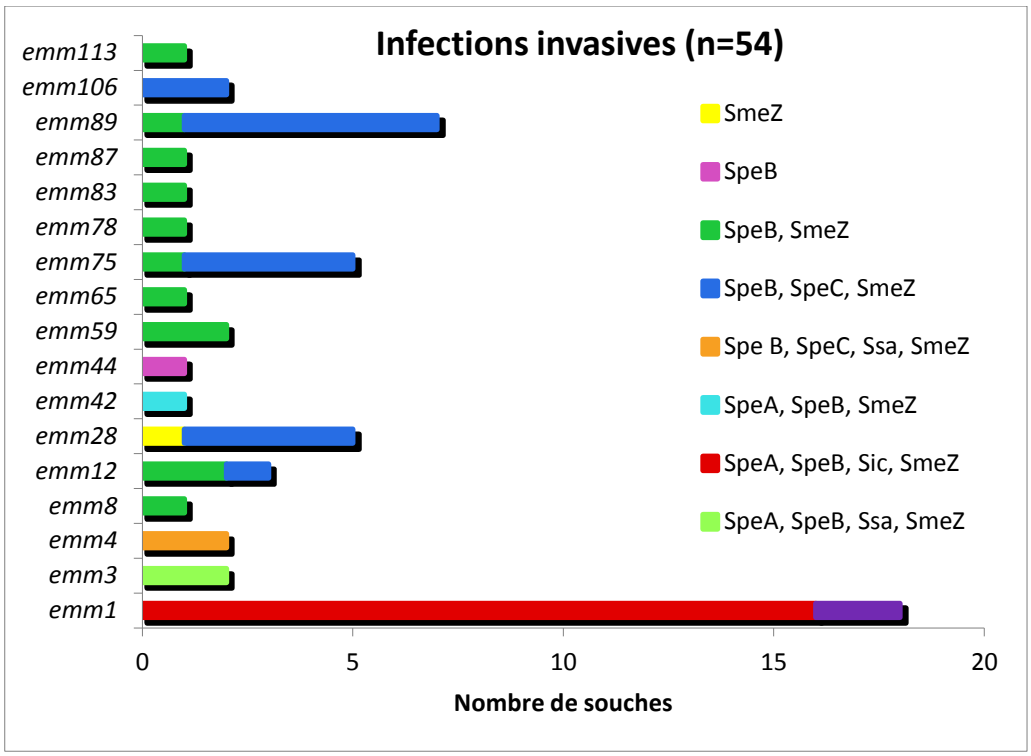
Les gènes *speA* et *sic* sont significativement plus fréquents dans les infections invasives ($p < 0,0001$ chacun), ainsi que *smeZ* ($p < 0,05$). Ceci est sans aucun doute lié au fait que le type *emm*1, qui possède dans la majorité des cas ces toxines, est également le plus prévalent au sein des infections invasives. Le gène *speA* a été retrouvé dans 28 souches de SGA au total dont sept souches seulement responsables d'infections non invasives *emm*49 et *emm*12 responsables de pharyngites, *emm*22 de DHB et quatre souches *emm*1 dont trois responsables d'infections de la peau et des tissus mous, et une de pharyngite. Les vingt-et-une autres souches étaient responsables d'infections invasives dont dix-huit souches *emm*1, deux *emm*3 et une *emm*42. Il existe également une différence significative de la répartition du gène *ssa* entre infections invasives et non invasives ($p < 0,05$) plutôt associé aux infections non invasives.

Le *Tableau XVIII* représente les profils de toxines les plus prévalents dans notre étude et la répartition de ces profils en fonction des infections invasives ou non invasives.

Tableau XVIII : Répartition des quatre profils de toxines les plus prévalents parmi les infections invasives et non invasives.

	Invasives	**Non invasives**	*Total*
speB speC smeZ	17	22	39
speB smeZ	12	21	33
speA speB sic smeZ	**16**	2	18
speB speC ssa smeZ	2	**11**	13
	47 (87,0%)	56 (76,7%)	103 (81,1%)
Total :	*54*	*73*	127

Parmi les profils de toxines les plus fréquents, celui qui paraît le plus associé aux infections invasives est *speA speB sic smeZ* qui correspond au profil-type *emm*1. Notons que parmi les souches *emm*1, seules quatre sont responsables d'infections non invasives dont deux portaient exactement le même profil de toxines que les souches issues d'infections invasives, les deux autres portant en plus *ssa* ou s*peC*. Les profils *speB smeZ,* et *speB speC ssa smeZ*, paraissent, eux, plutôt associés aux infections non invasives. La *Figure 44* indique la distribution des profils de toxines pour chaque type *emm* que ce soit parmi les infections invasives ou non invasives.



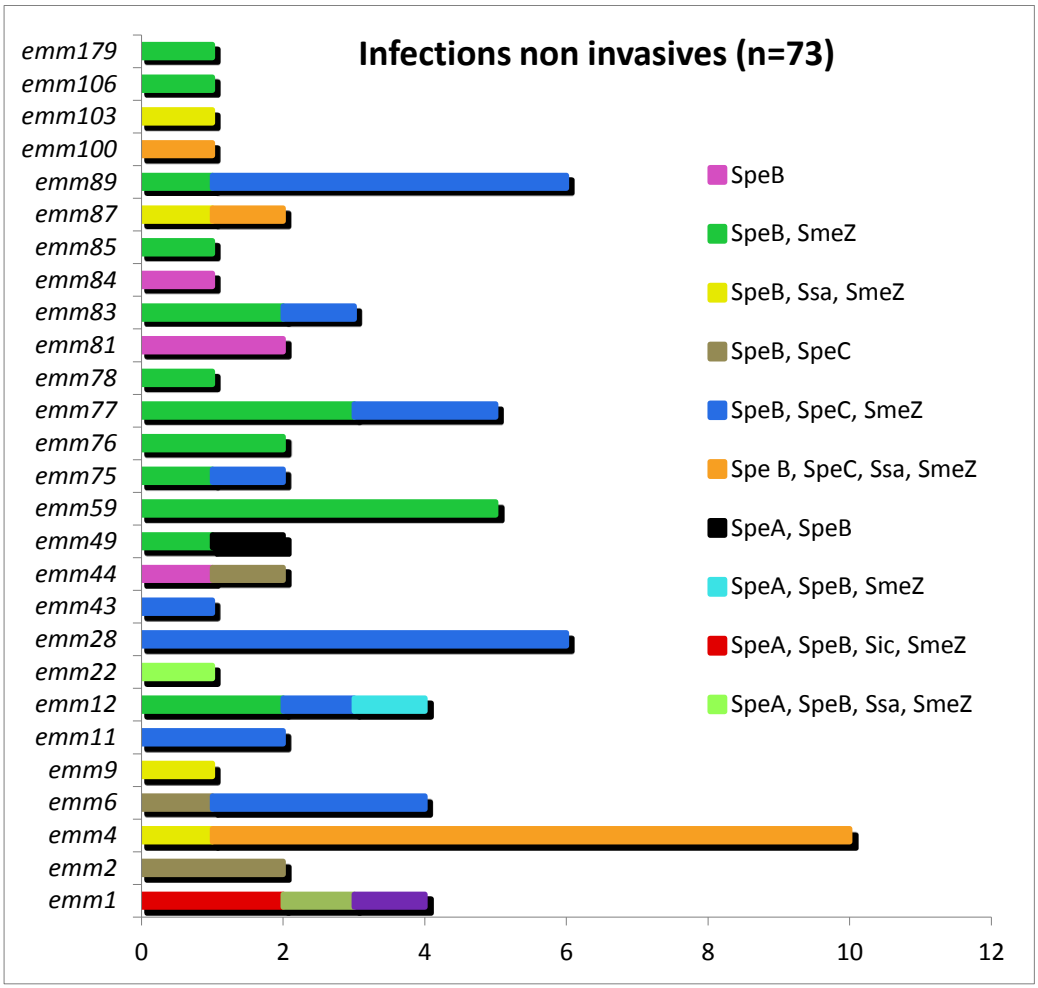


Figure 44 : Distribution des profils de toxines et superantigènes en fonction du type emm des souches parmi les infections invasives et non invasives.

En comparant les infections invasives et non invasives, nous observons une moindre diversité des souches parmi les infections invasives ainsi qu'une moindre diversité des profils de toxines avec 8 profils distincts contre 10 pour les infections non invasives. Nous remarquons que les profils *speB smeZ* et *speB speC smeZ* sont assez fréquents parmi les souches de tous types *emm* qu'il s'agisse d'infections invasives ou non invasives. Parmi les infections invasives, le type *emm*1 est le plus fréquent, associé à un profil typique de cette souche : *speA speB sic smeZ*. En revanche, parmi les infections non invasives, le type *emm*4 est prépondérant, associé au profil *speB speC ssa smeZ*. Un seul profil de toxine n'a été retrouvé que parmi les infections invasives, il s'agit du profil présentant le gène *smeZ* seul avec absence de *speB* (rarissime parmi les SGA), correspondant à une seule souche : *emm*28. Tous les autres profils de toxines des souches invasives ont été retrouvés également parmi des souches responsables d'infections non invasives.

3.4 Résistance aux antibiotiques

Le *Tableau XIX* indique le nombre de souches résistantes à l'érythromycine et à la tétracycline parmi les infections invasives et non invasives.

Tableau XIX : Fréquence des résistances génotypiques à l'érythromycine et à la tétracycline parmi les infections invasives et non invasives.

Infections invasives (n=54)		**Infections non invasives (n=73)**	
Ery-R (%)	**Tétra-R (%)**	**Ery-R (%)**	**Tétra-R (%)**
2 (3,7%)	11 (20,4%)	9 (12,3%)	24 (32,9%)

La fréquence des souches résistantes aux antibiotiques est globalement plus importante parmi celles issues d'infections non invasives. Notons que quatre souches associaient une résistance à l'érythromycine et à la tétracycline : trois souches responsables d'infections non invasives, et une souche responsable d'une infection invasive.

4. Particularités des infections invasives

4.1 Caractéristiques des patients et présentation clinique

Le *Tableau XX* récapitule les caractéristiques des 54 patients atteints d'une infection invasive à SGA de notre étude.

Tableau XX : Caractéristiques des patients avec infection invasive à SGA au moment du diagnostic.

Les données sont présentées pour l'âge sous la forme de moyenne et écart-type, et pour les autres données avec le nombre de patients (%).

Caractéristiques	Données
Âge	56,8 ± 19,6
Age min-max (étendue)	21 - 90
Homme/femme	29/25
Transfert d'un autre hôpital	11 (20)
Type d'acquisition	
Communautaire	51 (94)
Nosocomial	3 (6)
Présentation clinique	
Peau et tissus mous	34 (63)
DHBN +/- FN	*17 (32)*
DHB	*11 (20)*
Bursite	*5 (9)*
Phlegmon des gaines	*1 (2)*
Septicémie sans foyer	15 (28)
Ostéo-articulaire (arthrite)	4 (7)
Intra-abdominale	1 (2)
Co-morbidités	
Diabète	6 (11)
Alcoolisme	8 (15)
Tabac	12 (22)
Immunodépression *	3 (6)
Toxicomanie IV	2 (4)
Cancer **	8 (15)
Obésité	6 (11)
Insuffisance rénale chronique	5 (9)
Lésion cutanée pré-existante	30 (56)
Plaie superficielle°	12 (22)
Traumatisme pénétrant	10 (19)
Maladie chronique de la peau°°	7 (13)
Traumatisme contondant	1 (2)

* patients sous Arava® (PAR), Vidaza®, chloraminophène (LLC)
** hémopathies (LLC, MDS, lymphome B) ou tumeurs solides (prostate, côlon, mammaire)
° piqûre d'insecte, intertrigo, coupure sans saignement, panaris, excoriation, plaie chronique…
°° eczéma, pemphygoïdes bulleuse, troubles trophiques (insuffisance veineuse, AOMI), psoriasis.

Les patients atteints par des infections invasives à SGA ont en moyenne 57 ans, mais elles affectent une tranche d'âge allant de 21 ans à 90 ans. Le sex-ratio à 1,16 montre une légère

prédominance des cas chez les sujets de sexe masculin, mais la tendance est beaucoup moins marquée que celle observée dans les infections non invasives. Vingt pourcent des cas correspondent à des patients transférés d'un autre hôpital. Il s'agissait de transferts depuis des centres hospitaliers périphériques (Lavaur, Auch, Foix, Rodez, Figeac, Moissac, Montauban, Brive). D'autre part, un patient a été rapatrié, il était initialement hospitalisé aux Açores, et un autre pour lequel la donnée n'a pas été récupérée. La majorité des infections invasives est d'acquisition communautaire (94%). Les trois cas d'infections nosocomiales correspondent à : une arthrite septique à deux mois de la pose d'une prothèse totale de hanche, et deux cas de patients ayant acquis l'infection en cours d'hospitalisation dont une septicémie sans foyer identifié avec SCTS et décès, et une DHB avec SCTS. L'origine des contaminations n'a pas été identifiée à l'époque.

Les infections de la peau et des tissus mous représentent 63% des cas d'infections invasives dont la moitié représentée par les DHBN associées à une fasciite nécrosante dans la majorité des cas (15/17).

La présence d'une lésion cutanée prédisposante, avec ou sans traumatisme, a été constatée chez 56% des patients atteints d'infections invasives à SGA. Pour les autres patients, la notion de lésion cutanée n'était pas précisée dans le compte-rendu médical, donc supposée absente. Une majorité de ces lésions était superficielle.

4.2 Dermo-hypodermites nécrosantes (DHBN+/-FN)

4.2.1 Présentation clinique et facteurs prédisposants

Nous allons décrire les particularités de ces infections sévères de la peau et des tissus mous. Les dermo-hypodermites nécrosantes sont probablement les plus difficiles à traiter, puisque souvent associées à un SCTS (71%), et nécessité d'une prise en charge chirurgicale (antibiotiques seuls insuffisants), ainsi qu'à diagnostiquer rapidement (présentation clinique au début sous-estimant la gravité). Les DHBN+/-FN nécessitent une prise en charge en réanimation dans la majorité des cas (76,5%), seulement 4 cas dans notre étude n'ont pas nécessité cette prise en charge. Du fait de leur évolution rapide, et de toutes ces difficultés, les DHBN restent actuellement les plus létales avec 29,4% de décès dans notre étude (*Tableau X*). Les localisations initiales des DHBN observées dans notre étude sont représentées dans le *Tableau XXI*.

Tableau XXI : Point de départ des lésions de DHBN+/-FN.

	Nb (%) de patients
Membres inférieurs	12 (71)
Membres supérieurs	3 (18)
Face	1 (6)
Tronc	1 (6)
Périnée	0 (0)

Parmi les 17 cas de DHBN+/-FN observés dans notre étude, les points de départ de l'infection concernent dans la majorité des cas les membres inférieurs (71%), un peu moins fréquemment les membres supérieurs (18%), la face et le tronc dans un cas chacun. Aucune DHBN n'a concerné le périnée : cette localisation est plutôt touchée par les infections à germes anaérobies. Notons que parmi les 17 cas de DHBN+/-FN, 5 cas correspondaient à des infections plurimicrobiennes. *Escherichia coli*, levures ou *Pseudomonas aeruginosa* ont été retrouvés comme associés au SGA dans notre étude.

Tableau XXII : Facteurs prédisposants aux dermo-hypodermites nécrosantes.

Les données sont présentées avec le nombre de patients (%).

Facteurs prédisposants	DHBN +/- FN (n=17)	Infections invasives hors DHBN +/-FN (n=37)	p-value
Condition sous-jacente			
Diabète	2 (12)	4 (11)	0,72
Alcoolisme	2 (12)	6 (16)	0,30
Tabac	2 (12)	**10 (27)**	0,30
Immunodépression *	1 (6)	2 (5)	0,77
Toxicomanie IV	1 (6)	1 (3)	0,53
Cancer **	2 (12)	6 (16)	0,79
Obésité	**3 (18)**	3 (8)	0,36
Insuffisance rénale chronique	1 (6)	4 (11)	0,86
AINS	7 (41)	11 (30)	0,54
Corticoïdes	1 (6)	1 (3)	0,53
Lésion cutanée prédisposante	***10 (59)***	***20 (54)***	0,75
Plaie superficielle°	2 (12)	10 (27)	
Traumatisme pénétrant	6 (35)	4 (11)	
Maladie chronique de la peau°°	2 (12)	5 (14)	
Traumatisme contondant	0 (0)	1 (3)	
*emm*1	7 (41)	11 (30)	0,41
speA	8 (47)	13 (35)	0,41
speC	8 (47)	13 (35)	0,41

* patients sous Arava® (PAR), Vidaza®, chloraminophène (LLC)
** hémopathies (LLC, MDS, lymphome B) ou tumeurs solides (prostate, côlon, mammaire)
° piqûre d'insecte, intertrigo, coupure sans saignement, panaris, excoriation, plaie chronique…
°° eczéma, pemphygoïdes bulleuse, troubles trophiques (insuffisance veineuse, AOMI), psoriasis.

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative concernant de possibles facteurs prédisposants spécifiques des dermo-hypodermites nécrosantes parmi les patients atteints d'infections invasives.

4.2.2 Évaluation de facteurs pronostic

Le *Tableau XXIII* compare les données biologiques à l'admission, des patients présentant par la suite une infection de la peau et des tissus mous nécrosante (DHBN+/-FN), avec celles des patients atteints d'autres types d'infections invasives.

Tableau XXIII : Bilan biologique à l'admission des patients atteints d'une infection invasive et comparaison des groupes avec et sans DHBN+/-FN.

	Nb de données disponibles / nb total d'infections invasives	**Avec DHBN+/-FN (n=17)**	**Sans DHBN+/-FN (n=37)**	**p-value**
Urée (2,5-7,5 mmol/L)	51/54	12,5	11,0	0,45
Créatinine (40-115 µmol/L)	51/54	211,3	151,6	0,09
CRP (< 5 mg/L)	45/54	273,2	208,3	0,18
Globules blancs (4-10 G/L)	51/54	17,1	15,8	0,45
Plaquettes (150-400 G/L)	47/54	181	198	0,49
Taux de prothrombine (75-100%)	43/54	52	66	0,07

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, avec et sans DHBN+/-FN, concernant les données biologiques d'entrée.

Le *Tableau XXIV*, lui, compare les données biologiques à l'admission entre les groupes avec et sans SCTS. Rappelons que le SCTS constitue une complication fréquente des DHBN+/-FN. Parmi les 23 patients ayant développé un SCTS dans notre étude, 12 avaient une présentation clinique de DHBN+/-FN.

Tableau XXIV : Bilan biologique à l'admission des patients atteints d'une infection invasive et comparaison des groupes avec et sans SCTS.

	Nb de données disponibles / nb total d'infections invasives	**Avec SCTS (n=23)**	**Sans SCTS (n=31)**	**p-value**
Urée (2,5-7,5 mmol/L)	51/54	15,5	8,4	**< 0,01**
Créatinine (40-115 µmol/L)	51/54	239,1	116,1	**< 0,0001**
CRP (< 5 mg/L)	45/54	273,9	194,0	0,07
Globules blancs (4-10 G/L)	51/54	14,4	17,5	0,08
Plaquettes (150-400 G/L)	47/54	171	208	0,10
Taux de prothrombine (75-100%)	43/54	50	73	**< 0,01**

En comparant cette fois les données biologiques des groupes avec et sans SCTS, nous mettons en évidence des différences significatives. Les taux d'urée, de créatinine et de prothrombine sont significativement différents entre ces deux groupes avec l'urée et la créatinine plus élevées chez les patients avec SCTS et le taux de prothrombine plus bas. Ces

données illustrent la défaillance rénale et la coagulopathie, deux défaillances d'organe souvent retrouvées dans le SCTS. En revanche, les autres données, notamment l'augmentation de la CRP, ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes pour pouvoir les distinguer.

D'autre part, le score LRINEC a été calculé pour 21 de nos patients sur la période 2012-2013, afin de voir si ce score aurait pu aider à déceler plus rapidement les cas les plus sévères représentés par les fasciites nécrosantes. Par manque de temps, nous n'avons pas étudié l'ensemble des 54 patients atteints d'infections invasives de l'étude. Nous avons récupéré pour chaque patient les résultats biologiques correspondants au bilan d'entrée au CHU de Toulouse. Parmi les 21 patients dont nous avons calculé le score rétrospectivement, 14 ont eu une DHB et 7 une DHBN-FN. Les résultats de ces scores comparés au diagnostic final sont résumés dans le *Tableau XXV*.

Tableau XXV : Analyse des performances du score LRINEC dans le diagnostic différentiel des fasciites nécrosantes.

	Malade (DHBN-FN)	**Non malade (DHB)**	*Total Tests*
Test positif (score ≥ 6)	5	7	12
Test négatif (score < 6)	1	6	7
Total Malades	6	13	**19**

Deux patients ont dû être exclus de notre analyse car il manquait le résultat de la CRP, paramètre influençant fortement le résultat du score. D'après ces résultats, nous trouvons une valeur prédictive positive (VPP) de 41,7% et une valeur prédictive négative (VPN) de 85,7%.

4.3 Associations entre toxines et présentation clinique

Le *Tableau XXVI* indique la fréquence des toxines et superantigènes mis en évidence en fonction des présentations cliniques concernant uniquement les infections invasives.

Tableau XXVI : Fréquence des toxines et superantigènes en fonction des présentations cliniques des infections invasives.

	speA	***speB***	***speC***	***ssa***	***sic***	***smeZ***	**Total**
Peau et tissus mous (hors DHBN +/- FN)*	**9 (53%)**	17 (100%)	6 (35%)	1 (6%)	**8 (47%)**	17 (100%)	17
DHBN +/- FN	**8 (47%)**	17 (100%)	**8 (47%)**	1 (6%)	**7 (41%)**	17 (100%)	17
Septicémie sans foyer	3 (20%)	14 (93%)	4 (27%)	1 (7%)	2 (13%)	14 (93%)	15
SCTS	**10 (43%)**	22 (96%)	8 (35%)	2 (9%)	9 (39%)	22 (96%)	23
Ostéo-articulaire	*1 (25%)*	*4 (100%)*	*3 (75%)*	*1 (25%)*	*1 (25%)*	*4 (100%)*	*4*
Intra-abdominale	*0 (0%)*	*1 (100%)*	*0 (0%)*	*0 (0%)*	*0 (0%)*	*1 (100%)*	*1*

* comprend DHB, bursite, phlegmon des gaines.

Comme déjà observé, *speB* et *smeZ* sont globalement très fréquents parmi les souches de SGA, qu'elles soient responsables d'infections invasives ou non invasives, nous ne nous en servirons pas pour déduire des associations entre présentation clinique et toxines. En revanche, nous observons une fréquence importante de *speA* dans les infections de la peau et des tissus mous non nécrosantes, les DHBN+/-FN et les SCTS. *SpeC* présente la même fréquence que *speA* parmi les DHBN+/-FN, et *sic* est le plus fréquent parmi les infections de la peau et des tissus mous et DHBN+/-FN. Concernant les septicémies sans foyer, nous observons une fréquence plutôt faible des toxines *speA* (20%), *speC* (27%) et *sic* (13%) par rapport notamment aux DHBN et SCTS. Cette observation est cohérente avec le fait que les septicémies soient moins fréquemment associées à un SCTS (33% contre 71% des DHBN+/-FN) ou une prise en charge en réanimation (60% contre 77% des DHBN). Quant à *ssa,* ce tableau confirme qu'il est peu fréquent dans les cas d'infections invasives, plutôt associé aux infections non invasives.

4.4 Évolution, prise en charge et issue des cas : patients de réanimation

Le *Tableau XXVII* indique, en fonction de la présentation clinique, l'évolution et l'issue des cas des 54 infections invasives de notre étude.

Tableau XXVII : Évolution et issue des cas d'infections invasives en fonction de la présentation clinique.

Présentation clinique	Nb (%) de cas				
	Total	Avec hémocultures positives	Présentant un SCTS	Conduisant au décès	Amputation
Peau et tissus mous (hors DHBN +/- FN)	17	**9 (53)**	5 (29)	0 (0)	0 (0)
DHBN +/- FN	17	5 (29)	**12 (71)**	**5 (29)**	**5 (29)**
Septicémie sans foyer	15	15 (100)	5 (33)	**4 (27)**	0 (0)
Ostéo-articulaire	*4*	*2 (50)*	*1 (25)*	*1 (25)*	*1 (25)*
Intra-abdominale	*1*	*1 (100)*	*0 (0)*	*0 (0)*	*0 (0)*
Total	***54***	***32***	***23***	***10***	***6***

Nous remarquons que les infections non nécrosantes de la peau et des tissus mous sont plus souvent associées à une hémoculture positive dans 53% des cas, contre seulement dans 29% des cas concernant les infections nécrosantes. Le SCTS est plus fréquemment associé aux infections nécrosantes de la peau et des tissus mous (71% des cas), suivies loin derrière par les septicémies sans foyer (33%). Les fréquences de décès les plus importantes sont retrouvées pour les infections nécrosantes de la peau et des tissus mous (29%) et les septicémies sans foyer (27%). Les données concernant les infections ostéo-articulaires et intra-abdominales sont considérées comme non significatives étant donné le faible nombre de cas inclus dans l'étude.

Sur les 54 infections invasives que compte notre étude, 29 patients ont eu recours à des mesures de réanimation, dont un patient pour qui la prise en charge a été réalisée hors du territoire français puis transféré dans un service de médecine au CHU de Toulouse que nous avons tout de même inclus dans la catégorie réanimation. Les présentations cliniques des patients pris en charge en réanimation étaient les suivantes : 13 DHBN+/-FN, 9 septicémies, 5 DHB, 1 bursite et 1 arthrite septique.

Nous allons détailler plus spécifiquement la prise en charge et l'évolution des cas d'infections invasives à SGA que nous appellerons « sévères » car ayant eu recours à une prise en charge en réanimation ou en USI (*Tableau XXVIII*).

Tableau XXVIII : Morbidité, interventions et mortalité des patients admis en réanimation pour une infection invasive à SGA.

Les données sont présentées pour la durée d'hospitalisation sous la forme de moyenne (étendue), et pour les autres données avec le nombre de patients (%).

	Données (n=29)
Défaillance d'organe	
SDRA	6 (21)
Défaillance rénale	20 (69)
Coagulopathie	18 (62)
Défaillance hépatique	18 (62)
Neurologique	6 (21)
Syndrome coronarien aigu	1 (3)
Hypotension	25 (86)
Interventions	
Chirurgie (débridement ou fasciotomie)	18 (62)
Amputation	4 (14)
Dialyse	15 (52)
Ventilation mécanique	22 (76)
Amines vasopressives	21 (72)
Produits de remplissage vasculaire	23 (79)
Transfusion PSL (CGR, PFC, UTP)	19 (66)
Oxygénothérapie Hyperbare	12 (41)
Immunoglobulines IV	1 (3)
Clindamycine	18 (62)
SCTS	23 (79)
Durée d'hospitalisation, jours	26,6 (1-112)
Durée d'hospitalisation réa-USI, jours	13,6 (1-72)
Décès	10 (34)

Parmi les patients de réanimation, les défaillances d'organe les plus fréquentes sont, par ordre décroissant : l'hypotension (86%), la défaillance rénale (69%), la coagulopathie et la défaillance hépatique (62%), le SDRA et la défaillance neurologique (21%), le SCA (3% : un seul

cas). En ce qui concerne l'évolution et la prise en charge, 79% des patients admis en réanimation ont présenté un SCTS, ils ont tous bénéficié d'un remplissage vasculaire et la plupart du temps de l'administration d'amines vasopressives (72%), ou d'une transfusion de produits sanguins labiles (66%). La chirurgie est fréquente (62%), mais les amputations sont rares (14%). Les autres prises en charge spécifiques ont été : ventilation mécanique (76%), dialyse (52%), oxygénothérapie hyperbare (41%) et administration d'immunoglobulines intraveineuses (un seul cas). La durée moyenne d'hospitalisation pour ces patients sévères avec passage en réanimation est de 26,6 jours au total avec 13,6 jours en réanimation ou USI. Les dix décès survenus dans notre étude concernaient tous des patients passés par la réanimation. La mortalité des infections invasives en réanimation est ainsi de 34%. Les antibiotiques les plus fréquemment administrés sont les béta-lactamines, la plupart du temps il s'agissait de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, tazocilline®), les 29 patients admis en réanimation en ont tous reçu, souvent en association avec de la clindamycine (62% des cas).

Nous avons cherché les facteurs associés au décès des patients. Comme les 10 patients décédés étaient tous des patients de réanimation, nous avons comparé les patients décédés et survivants parmi les 29 patients atteints d'infections invasives à SGA pris en charge en réanimation (*Tableau XXIX*). Parmi les facteurs étudiés, ceux qui présentent une différence significative entre les deux groupes sont : l'âge, les patients décédés sont significativement plus âgés avec une moyenne d'âge de 67 ans contre 51 ans pour les survivants, la défaillance hépatique, plus fréquente parmi les décédés (tous l'ont présentée), et l'administration de clindamycine, moins fréquente parmi les décédés. En revanche, les types de présentations cliniques ne paraissent pas associés au décès.

Tableau XXIX : Comparaison des patients survivants et décédés parmi ceux atteints d'infections invasives à SGA ayant nécessité un passage en réanimation.

Les données sont présentées pour l'âge, le nombre de défaillances d'organe, et de chirurgies sous la forme de moyenne et écart-type, pour la durée d'hospitalisation sous la forme de moyenne (étendue), et pour les autres données avec le nombre de patients (%).

	Survivants (n=19)	**Décédés (n=10)**	**p-value**
Âge, année	50,5 ± 15	66,8 ± 16,3	**< 0,05**
Sexe masculin	10 (53)	4 (40)	0,70
Présentation clinique			
Bactériémie	5 (26)	4 (40)	0,67
Peau et tissus mous (global)	14 (74)	5 (50)	0,24
DHBN+/-FN	8 (42)	5 (50)	0,69
Ostéo-articulaire	0 (0)	1 (10)	0,34
SCTS	13 (68)	**10 (100)**	0,07
Défaillance d'organe			
Nb de défaillance d'organes	1,7 ± 1,5	2,9 ± 1,0	0,49
SDRA	3 (16)	3 (30)	0,64
Défaillance rénale	12 (63)	8 (80)	0,77
Coagulopathie	10 (53)	8 (80)	0,42
Défaillance hépatique	8 (42)	**10 (100)**	**< 0,01**
Interventions de réanimation			
Chirurgie	14 (74)	5 (50)	0,24
Nb de chirurgies	2,6 ± 2,1	1,3 ± 1,5	NC
Amputation	3 (16)	1 (10)	0,81
Dialyse	8 (42)	7 (70)	0,25
Ventilation mécanique	12 (63)	10 (100)	0,14
Amines vasopressives	11 (58)	10 (100)	0,09
Immunoglobulines IV	1 (5)	0 (0)	0,47
Clindamycine	15 (79)	3 (30)	**< 0,05**
Type *emm*1	7 (37)	4 (40)	0,87
SpeA	9 (47)	4 (40)	0,71
SpeC	7 (37)	3 (30)	0,67
SpeA* ou *speC	15 (79)	7 (70)	0,66
Durée d'hospitalisation, jours	37,2 (7-112)	6,4 (1-17)	NC
Durée d'hospitalisation en réa-SI, jours	17,6 (1-72)	6,4 (1-17)	NC

(NC : Non Calculé)

Nous avons voulu savoir si des facteurs de l'hôte ou des facteurs de virulence du SGA pouvaient expliquer les différences de gravité observées au sein des infections invasives, certaines nécessitant une prise en charge en réanimation, et d'autres moins sévères se traitant assez facilement par antibiothérapie en service de médecine. Le *Tableau XXX* compare plusieurs facteurs prédisposants potentiels entre deux groupes de patients ayant présenté une infection invasive à SGA, ceux avec une infection sévère, ayant nécessité une prise en charge en réanimation, et ceux moins sévères, sans prise en charge en réanimation.

Tableau XXX : Comparaison des facteurs prédisposants entre infections invasives avec et sans prise en charge en réanimation.

	Avec Réanimation (n=29)	**Sans Réanimation (n=25)**	**p-value**
Âge, année (moyenne ± écart-type)	56,1 ± 17,1	57,7 ± 22,6	0,72
Sexe masculin	14	15	0,39
Condition sous-jacente			
Diabète	1	5	0,08
Alcoolisme	5	3	0,71
Tabac	7	5	0,72
Immunodépression *	2	1	0,65
Toxicomanie IV	2	0	0,49
Cancer **	4	4	0,82
Obésité	4	2	0,67
Insuffisance rénale chronique	3	2	0,78
AINS	12	6	0,18
Corticoïdes	1	1	0,92
Type *emm*1	11	7	0,44
SpeA	13	8	0,34
SpeC	10	11	0,47
SpeA* ou *speC	22	18	0,75

* patients sous Arava® (PAR), Vidaza®, chloraminophène (LLC)
** hémopathies (LLC, MDS, lymphome B) ou tumeurs solides (prostate, côlon, mammaire).

Aucun facteur prédisposant ne se dégage de façon significative au sein des infections invasives comme favorisant une évolution « sévère » avec nécessité de prise en charge en réanimation.

5. Changement d'épidémiologie en 2011-2012

Nous avons mis en évidence une augmentation globale du nombre d'infections à SGA en 2011 et 2012 par rapport aux autres années. Mais l'augmentation importante du nombre de cas observés en 2011-2012, qui a quasiment doublé sur cette période, n'est pas seulement due à l'augmentation du nombre d'infections invasives (n=28 cas en 2011-2012, contre n=20 en 2009-2010) mais également à celle des infections non invasives. En proportion, sur la période 2009-2010, les infections non invasives représentaient 46% des infections incluent dans notre étude, contre 59% sur la période 2011-2012 (*Figure 45*).

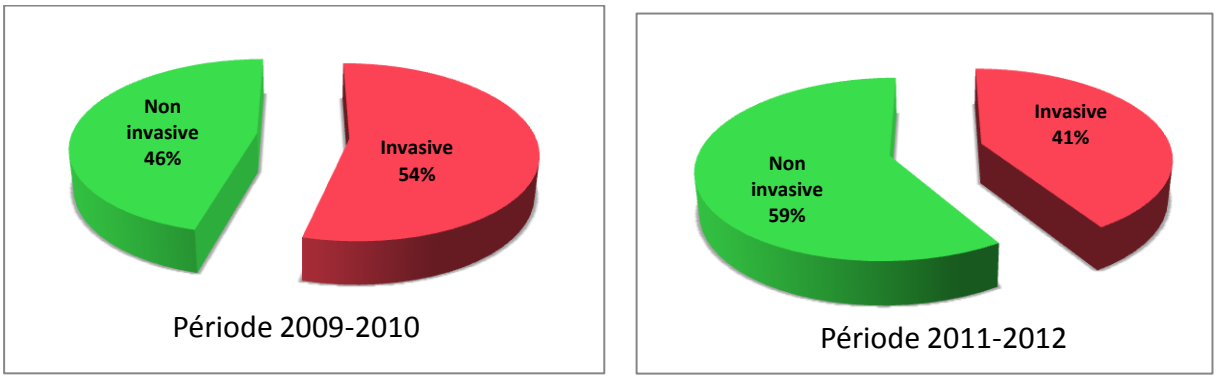


Figure 45 : Comparaison de la proportion d'infections invasives sur les périodes 2009-2010 et 2011-2012, au moment de l'augmentation du nombre de cas d'infections à SGA.

Nous avons voulu regarder plus spécifiquement quels types *emm* étaient responsables de l'augmentation du nombre global d'infections constatée en 2011 et 2012 par rapport aux années précédentes. La *Figure 46* représente le nombre de souches isolées en fonction de leur type *emm* en comparant les deux périodes 2009-2010 (n=37 cas) et 2011-2012 (n=68 cas).

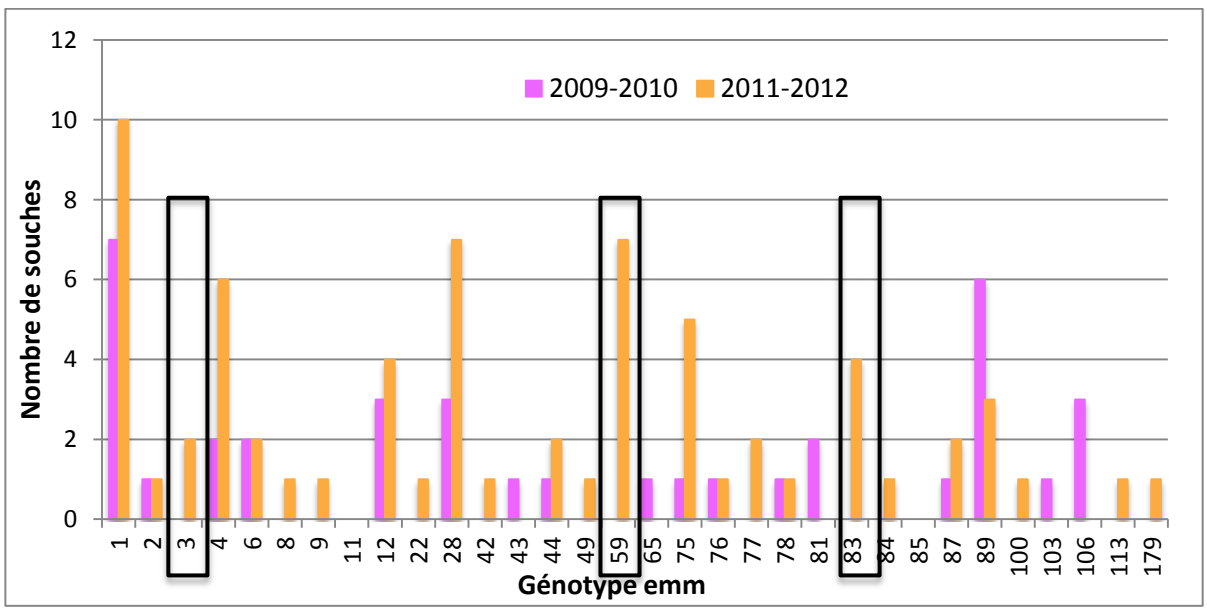


Figure 46 : Nombre des souches pour chaque type emm avec comparaison des périodes 2009-2010 et 2011-2012, toutes infections confondues.

Nous observons une augmentation des types déjà les plus fréquents en 2009-2010, à savoir *emm*1, *emm*12 et *emm*28. Et par rapport à 2009-2010, une augmentation des types *emm*4 et *emm*75, et une diminution de *emm*89. De façon intéressante, nous observons aussi une apparition de nouveaux types *emm*, non décrits les années précédentes, à savoir les types *emm*59 (cas groupés, 7 cas), *emm*83 (4 cas) et *emm*3 (2 cas). Il est cependant difficile de discuter la significativité de ces chiffres étant donné le faible nombre de souches inclues. Le *Tableau XXXI* présente le nombre de souches isolées chaque année, de types *emm* pour lesquels une évolution a été observée sur la période 2011-2012.

Tableau XXXI : Évolution sur la période de l'étude des types emm pour lesquels un changement de distribution a été observé sur la période 2011-2012.

	2009	2010	2011	2012	2013
*emm*1	6	1	4	6	5
emm3	0	0	1	1	0
*emm*4	1	1	5	1	4
*emm*12	2	1	2	2	0
*emm*28	0	3	2	5	1
*emm*59	0	0	5	2	0
*emm*75	1	0	1	4	1
*emm*83	0	0	3	1	0
*emm*89	5	1	1	2	4

En 2011, nous observons une recrudescence du nombre de souches *emm*1, type prédominant en 2012 et 2013 comme en 2009. En 2013, l'augmentation est confirmée seulement pour *emm*4 ; pour les autres types (*emm*12, *emm*28, *emm*59, *emm*75, *emm*3, *emm*83), le nombre de souches est revenu au taux observé en 2009. La diminution de *emm*89 n'est pas non plus confirmée ; et la disparition de *emm*59 reflète bien la survenue de cas groupés en 2011. Cela semble confirmer un éventuel changement d'épidémiologie en 2011-2012, avec un retour à l'épidémiologie de 2009-2010, en 2013.

La *Figure 47* montre l'évolution des génotypes *emm* sur la période 2009-2010 par rapport à 2011-2012 pour les souches responsables d'infections invasives uniquement. L'évolution des génotypes *emm* parmi les infections invasives (*Figure 47*) est semblable à celle observée pour toutes les infections confondues (*Figure 46*). Nous notons une augmentation des types *emm*1 et *emm*75, tandis que *emm*89 et *emm*28 diminuent, ainsi que l'apparition de plusieurs types *emm* responsables d'infections invasives : *emm*3, *emm*4, *emm*8, *emm*42, *emm*59 (cas groupé), *emm*83 et *emm*113.

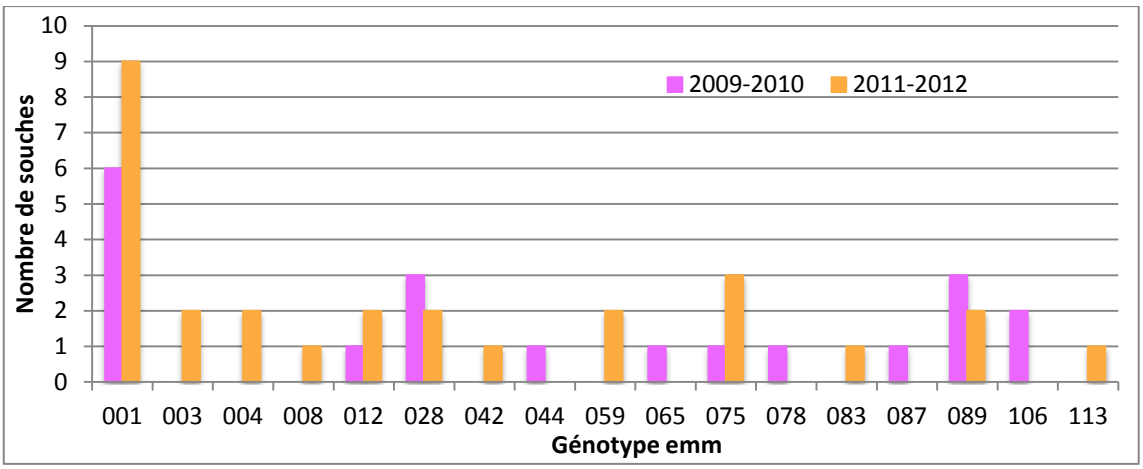


Figure 47 : Nombre des souches pour chaque type emm avec comparaison des périodes 2009-2010 et 2011-2012, parmi les infections invasives.

La *Figure 48* indique les types *emm* responsables d'infections invasives dans notre étude, et leur fréquence par année. Le faible nombre de cas (n=54 sur 5 ans) ne permet certainement pas de dégager des différences significatives, mais nous observons que le type *emm*1 reste le plus fréquent, sauf en 2010 où il a été supplanté par *emm*28 qui décline ensuite pour disparaître en 2013 tandis que *emm*89 reste plutôt stable d'une année sur l'autre, et *emm*75 semble réapparaître en 2012 et 2013.

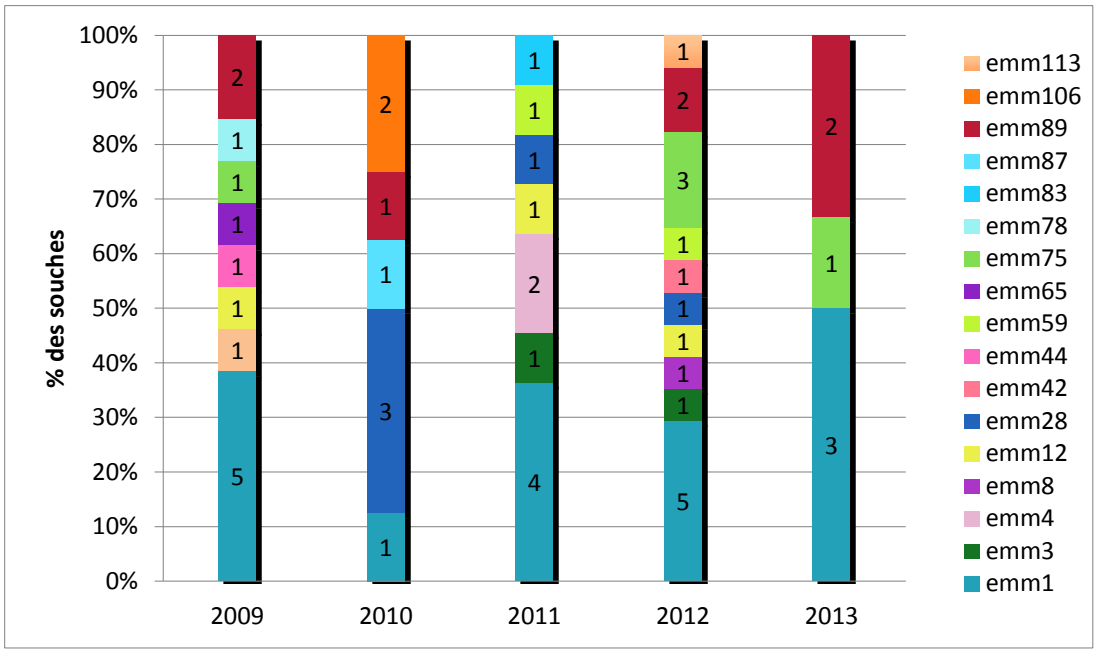


Figure 48 : Distribution des génotypes emm des SGA isolés d'infections invasives par année.

Au total sur notre étude, nous avons observé 10 décès, tous survenus chez des patients ayant eu recours à une prise en charge en réanimation. Trois décès sont survenus en 2009, deux en 2010, 2011 et 2012, et un seul en 2013. L'augmentation du nombre d'infections à SGA en 2011-2012, n'est donc pas associée à un nombre de décès plus important sur cette période.

6. Cas groupés

Nous n'avons mis en évidence qu'un seul épisode de cas groupés sur les cinq années que compte notre étude. Il concernait au total sept patients avec des présentations cliniques très diverses dont un patient, le malade n°5, ne faisait pas partie des patients inclus dans notre étude mais la souche avait été envoyée au CNR de façon prospective. Parmi ces cas, quatre souches avaient déjà été envoyées de façon prospective au CNR-Strep et suspectées d'appartenir à un cas groupé du fait de la faible prévalence, en France, du type *emm*59 mis en cause. Notre étude, qui a inclus davantage de souches responsables d'infections « non graves », a permis de relier trois patients supplémentaires à ce cas groupé. Toutes les souches appartenaient au même type et sous-type *emm*59.0 et présentaient une résistance à la tétracycline. Le *screening* des souches par PCR à la recherche des gènes *tet(M), tet(O), tet(L)* et *tet(K)* a montré que toutes les souches portaient le gène *tet(M).* La PCR multiplex pour la détection des gènes *speA, speB, speC, ssa, sic*, et *smeZ* a montré que la souche épidémique possédait uniquement les toxines SpeB et SmeZ.

Les profils des sept souches, obtenus par électrophorèse en champ pulsé, sont indiqués sur la *Figure 49.*

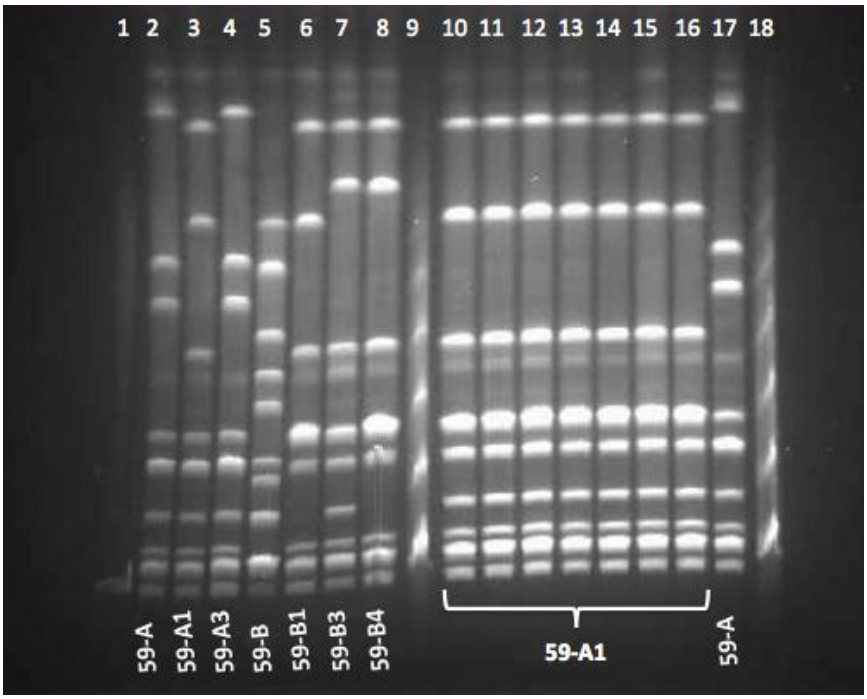


Figure 49 : Profils d'électrophorèse en champ pulsé (PFGE) obtenus après digestion de l'ADN chromosomique des souches de SGA emm59.0 par l'enzyme de restriction SmaI.

Bandes 1, 9 et 18 : Pulse Marker 50-1000 kb (SIGMA) ; Bandes 2 et 17 : profil PFGE 59-A déterminé comme « référence » en interne pour les PFGE emm59 ; Bandes 3-8 : différents profils obtenus au cours de champ pulsés réalisés pour d'autres souches emm59 ; Bandes 10-16 : profils 59-A1 identiques, partagés par les différentes souches analysées.

Le clone épidémique mis en évidence chez les sept patients a été caractérisé par un profil identique 59-A1. Les différents cas appartenant à l'événement épidémique sont décrits dans le *Tableau XXXII* avec la date du prélèvement, l'âge, le sexe, la présentation clinique, le terrain et

l'évolution clinique des patients concernés. Les sept souches ont été isolées de prélèvements réalisés entre Septembre 2011 et Septembre 2012, chez six hommes et une femme, dont l'âge variait entre 28 et 51 ans. Les types d'infections présentées par les patients sont variables allant d'abcès non compliqués au niveau de plaies surinfectées (4 cas), à des bactériémies sans foyer identifié (2 cas) dont une avec SCTS et décès, et un cas de fasciite nécrosante avec SCTS ayant nécessité un débridement chirurgical large des tissus nécrosés de la face jusqu'à la racine des membres supérieurs. Parmi les sept cas, trois patients étaient des anciens utilisateurs de drogue intraveineuse se disant substitués, et un consommait du cannabis, quatre étaient alcooliques chroniques, deux étaient infectés par le virus de l'hépatite C, et deux étaient sans domicile fixe.

Nous n'avons pas pu établir de liens directs entre les patients sur la seule étude rétrospective, mais le contexte social particulier unissant tous ces cas dont six habitaient l'agglomération toulousaine plaide en faveur d'une transmission communautaire des souches. Notons qu'un malade supplémentaire, pourrait appartenir à ce même cas groupé, *emm*59.0 avec le même profil de toxines et gènes de résistance, mais pour qui le champ pulsé n'a pas été réalisé à temps. Il s'agissait d'une femme de 36 ans pour qui la souche a été retrouvée dans une lésion de grattage de la jambe avec un contexte sociale semblable aux autres patients : alcoolique chronique, consommant méthadone et cannabis, schizophrène et maniaco-dépressive, sous tutelle (Index n°2).

Tableau XXXII : Épisode de cas groupés d'infections à SGA analysé sur la période de l'étude 2009-2013.

(Le cas indiqué en italique correspond à un patient non inclus dans l'étude mais lié à cet épisode de cas groupé, celui en gras et en italique correspond à une souche pour laquelle le champ pulsé n'a pas été réalisé mais qui appartient vraisemblablement au même cas groupé.)

Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Date	Présentation clinique	Terrain sous-jacent	Génotype *emm*	Pulsotype	Profil de toxines	Gènes de résistance	Évolution	Conclusion
Index	**M**	**29**	**Abcès**	**10/09/11**	**Surinfection d'un hématome jambe post-traumatique (par agression)**	**Hypothyroïdie. Sous curatelle et tutelle.**	**emm59.0**	**59-A1**	**SpeB+ Smez+**	***tet*(M)**	**Simple**	
Malade n°2	M	30	Abcès	23/11/11	Surinfection plaie main suturée (canette métal)	Subutex, SDF	emm59.0	59-A1	SpeB+ Smez+	*tet*(M)	Simple	
Malade n°3	M	43	Pièce opératoire	10/12/11	DHBN-FN de la paupière suite traumatisme	Ancien toxicomane IV sevré (Subutex), OH chronique	emm59.0	59-A1	SpeB+ Smez+	*tet*(M)	SCTS, débridement chirurgical	Transmission communautaire
Malade n°4	M	48	Abcès	23/12/11	Surinfection d'un hématome jambe suite chute	OH chronique, SDF	emm59.0	59-A1	SpeB+ Smez+	*tet*(M)	Simple	
Malade n°5	*M*	*28*	*Hémoculture*	*07/01/12*	*Bactériémie isolée sans porte d'entrée identifiée*	*Ancien toxicomane IV sevré, OH chronique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire, VHC*	*emm59.0*	*59-A1*	*SpeB+ Smez+*	*tet*(M)	Simple	
Malade n°6	M	34	Abcès	12/05/12	Abcès poignet suite piqûre insecte	VHC, cannabis, schizoparanoïde (hospitalisation)	emm59.0	59-A1	SpeB+ Smez+	*tet*(M)	Simple	
Malade n°7	F	51	Hémoculture (+ aspiration trachéale)	29/09/12	Bactériémie sans foyer identifié	Habite Ariège, OH chronique, hépatite aiguë sévère, cirrhose débutante	emm59.0	59-A1	SpeB+ Smez+	*tet*(M)	SCTS, défaillance multiviscérale, décès	Lien non établi avec les autres cas
Index n°2	***F***	***36***	***Lésions de grattage***	***10/09/11***	***Surinfection jambe***	***OH chronique, méthadone, cannabis, schizophrène + psychose maniaco-dépressive. Sous tutelle.***	***emm59.0***	***59-A1***	***SpeB+ Smez+***	***tet(M)***	***Simple***	***PFGE non réalisé***

IV. DISCUSSION

Nous avons mis en évidence sur la période 2009-2013, une augmentation du nombre de cas d'isolement de SGA en 2011 et 2012 par rapport aux autres années, suivie d'un retour à la « normale » en 2013 (taux comparables à la période 2009-2010). A titre informatif, une extraction selon les mêmes modalités que celles de notre étude, réalisée début août 2014 rapportait déjà 19 infections à SGA, dont 5 infections invasives certaines (prélèvements d'hémoculture ou de liquide articulaire). La tendance en faveur d'une augmentation du nombre d'infections à SGA, tous types confondus, dans la population semble donc se poursuivre en 2014.

Peu d'études épidémiologiques concernant les infections invasives à SGA sur des périodes aussi récentes sont actuellement publiées. Mais des études suédoise (192) et irlandaise (193) notamment, ont rapporté une augmentation du nombre d'infections invasives un peu plus tardive, ayant eu lieu en 2012 et s'étant poursuivie en 2013. Les incidences annuelles observées ces années-là ont été les plus importantes depuis que la notification a été rendue obligatoire en 2004 dans ces pays. Au niveau national, le rapport du CNR-Strep de 2012 indique une augmentation régulière du nombre d'isolats de SGA reçus depuis 2008. Soit le nombre de cas d'infections à SGA augmente réellement, soit le personnel médical et les laboratoires, davantage sensibilisés aux infections à SGA, demandent plus souvent une expertise des souches. Au CHU de Toulouse par exemple, nous envoyons aujourd'hui beaucoup plus systématiquement les souches de SGA issues d'infections invasives au CNR-Strep pour expertise. Les hôpitaux périphériques devraient être également plus sensibilisés à l'envoi de ces souches ou au moins à leur conservation (certains cas n'ont pas pu être inclus dans notre étude, car les souches n'avaient été ni conservées, ni envoyées au CNR-Strep par les hôpitaux périphériques). L'InVS a constaté en 2011 par rapport à 2010, une augmentation de l'incidence des infections invasives à SGA avec 2,8 cas pour 100 000 habitants contre 2,4 cas en 2010. Cette incidence s'est ensuite stabilisée en 2012.

Les variations annuelles et saisonnières du nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportés ne sont pas rares. Plusieurs études ont montré, avec une similitude remarquable entre pays, que l'incidence des infections invasives à SGA variait en fonction du mois (70,99,194). Nous avons également constaté une certaine saisonnalité des infections à SGA (invasives et non invasives) sur la période de notre étude. La tendance varie légèrement d'une année sur l'autre, mais globalement, nous observons des pics d'infections au printemps et à l'automne. Notons que nous n'avons pas étudié spécifiquement la répartition saisonnière des infections invasives dans notre étude du fait d'un nombre trop faible de cas sur la période. Lamagni *et al.* ont constaté des profils saisonniers similaires dans plusieurs pays européens participant à l'étude, avec une incidence élevée en hiver et au printemps, et plus faible à la fin de l'été et en automne (99). En

Islande, Olafsdottir *et al.* ont observé de la même façon des pics d'incidence d'infections invasives à SGA au printemps, de mars à avril ainsi qu'une sévérité accrue des infections pendant ces périodes (194). Une étude européenne de grande ampleur a montré que plusieurs types *emm* avaient une prévalence saisonnière uniforme tandis que d'autres types exhibaient davantage de fluctuations, généralement les types les plus prévalents (*emm*1, 3, 12, 28, 89) (73). S'il est bien établi que l'incidence des infections à SGA peut fluctuer dans le temps, à la fois de façon saisonnière et au cours de plusieurs années, les raisons exactes de ces changements sont encore peu connues. Plusieurs explications à la saisonnalité de ces infections ont été proposées : une infection virale antérieure, en particulier lié aux épidémies de grippe (195), ou un changement de comportement saisonnier avec, en hiver, davantage d'activités en intérieur pouvant augmenter le risque de transmission (70,99). La similitude des profils saisonniers observée entre différents pays suggère également un facteur environnemental ayant lieu au même moment dans plusieurs pays, tel que la diminution de l'ensoleillement et l'accroissement simultané de la susceptibilité de l'hôte. Les variations saisonnières du taux de vitamine D pourraient affecter le système immunitaire (196). Quant aux variations annuelles du nombre d'infections, elles pourraient être expliquées par des phénomènes plus globaux, liés aux types de SGA circulant dans la communauté, et à l'immunité des populations contre ces types. Une explication de l'incidence croissante des infections invasives à SGA pourrait être l'introduction périodique de nouvelles souches de SGA, plus virulentes, et portant de nouvelles protéines M à leur surface, pour lesquelles la population aurait une faible immunité. La distribution des types *emm* responsables d'infections invasives par année montre que la diversité des types *emm* rencontrés varie beaucoup d'une année sur l'autre. Plus le nombre de cas est important une année, plus la diversité de types *emm* augmente.

La majorité des patients inclus dans notre étude habitait la région Midi-Pyrénées (91%) et était originaire de Haute-Garonne (76%). Notre étude reflète donc bien l'épidémiologie de la région Midi-Pyrénées. En revanche, il existe plusieurs biais à notre recrutement. Les infections non invasives observées dans notre étude constituent sans aucun doute un reflet partiel de ces infections, dont les prélèvements ne sont pas systématiques, et limités à la population de l'agglomération toulousaine et quelques cas sporadiques de patients de passage sur l'agglomération. En effet, ces infections étant plutôt bénignes, elles ont pu être prises en charge dans beaucoup de structures de soin, autres que le CHU, et ne sont donc pas prises en compte dans notre étude. En ce qui concerne les infections invasives, nous pouvons supposer qu'ont été reçus au CHU de Toulouse, tous les cas les plus graves (ayant nécessité des mesures de réanimation importantes) de la région Midi-Pyrénées ainsi que quelques cas graves sporadiques d'autres départements limitrophes. Un autre biais à notre étude est le fait que pour des patients

de l'extérieur transférés secondairement au CHU de Toulouse, la souche de SGA n'a pas forcément été ré-isolée au laboratoire de microbiologie du CHU, ou la souche non conservée par le site périphérique où elle a été isolée n'a pas pu être récupérée pour expertise, donc ces patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude.

En considérant toutes les infections à SGA confondues, invasives comme non invasives, nous constatons que ces infections touchent en majorité des personnes jeunes, la moitié des cas étant survenue chez des patients âgés de moins de 40 ans. D'autre part, nous remarquons un nombre décroissant d'infections en allant vers les tranches d'âge plus âgées. Ce phénomène global est influencé par le poids des infections non invasives, qui touchent davantage les sujets jeunes. En revanche, en considérant uniquement les infections invasives, nous retrouvons une augmentation du nombre de cas en allant vers les tranches d'âge plus âgées. Cette observation correspond aux données de la littérature qui rapportent une augmentation de l'incidence des infections invasives au sein des tranches d'âge extrêmes de la vie, très marquée chez les plus de 65 ans, et un peu moins chez les moins de 2 ans, exclus de notre étude (70). Ce phénomène pourrait être expliqué par une moindre immunité de ces patients. Les infections non invasives surviennent chez des patients plus jeunes (âge médian : 34,7 ans) que pour les infections invasives (58,7 ans). Notons que cette classe d'âge correspond par ailleurs aux jeunes parents, potentiellement en contact avec des enfants porteurs, constituant un réservoir de SGA. Dans notre étude, les infections à SGA sont globalement plus fréquentes chez les hommes, cette tendance est plus marquée pour les infections non invasives, et la différence tend à s'équilibrer au fur et à mesure de l'avancée en âge. Les données de la littérature concernant l'incidence des infections invasives en fonction du sexe sont discordantes. Dans la majorité des pays européens, le taux d'infection est rapporté plus haut chez les hommes que chez les femmes (99) ; tandis que la littérature française rapporte tantôt une incidence équivalente entre homme et femme (177), tantôt une fréquence supérieure chez les femmes (109), sauf dans les classes d'âge plus âgées où les hommes sont globalement plus touchés. Le fait que dans notre étude les hommes soient plus touchés dans les classes d'âges jeunes est sans doute biaisé par le fait que nous avons exclu les infections gynéco-obstétricales. L'influence exacte du sexe sur l'incidence de la maladie est inconnue, mais semble être liée aux facteurs prédisposants sous-jacents, par exemple : fièvres puerpérales chez les femmes jeunes, usage de drogues IV plutôt chez les hommes jeunes...

Concernant les présentations cliniques, il ressort de notre étude que la majorité des infections, qu'elles soient invasives ou non invasives, concernent la peau et les tissus mous. Cela est un biais de départ de notre étude qui correspond à nos critères de choix initiaux : choix des services cliniques et orientation sur les infections de la peau et des tissus mous. Cela explique la discordance observée avec les données de la littérature concernant les présentations cliniques

des infections invasives à SGA. Dans notre étude, parmi les infections invasives, les infections de la peau et tissus mous représentent quasiment deux tiers des cas (63%), dont une majorité de DHBN le plus souvent associées à une FN (32%), suivies des DHB (20%), bursites et phlegmons des gaines. Les septicémies sans foyer ne sont placées qu'en deuxième position avec 28% des cas. Dans une étude française de 2007 portant sur les infections invasives à SGA, les auteurs retrouvaient plutôt une majorité d'infections de la peau et tissus mous non nécrosantes ou DHB (30%), les cas de FN n'étant rapportés que dans 16% des cas, et les septicémies sans foyer identifié dans 22% des cas (177). Ces données montrent bien que par le choix des services cliniques que nous avons fait (réanimation notamment), nous avons surtout sélectionné les cas de septicémies sans foyer, et de DHBN+/-FN. En effet, la fréquence de cette dernière présentation clinique est deux fois plus importante dans notre étude que dans l'étude nationale. Notons, concernant l'érysipèle (ou DHB) qu'aucun examen bactériologique n'est normalement nécessaire dans les formes typiques sans comorbidités. Les 29 cas d'érysipèle recensés dans notre étude ne sont donc qu'un pâle reflet du nombre réel et de l'incidence des érysipèles dans la population. *A contrario*, nous pouvons supposer que les 17 cas de DHBN+/-FN de notre étude reflètent assez bien l'incidence de ces infections qui nécessitent quasiment systématiquement une hospitalisation et sont toujours explorés microbiologiquement. D'autres part, nous n'avons retrouvé aucun cas d'infections pleuropulmonaires, rapportées à 11% au niveau national, cette donnée est biaisée par le choix des services cliniques et le fait que nous avons exclu de l'étude les trois cas restant avec des prélèvements respiratoires positifs seuls (expectorations, aspirations bronchiques) sans hémoculture associée. En effet, sur ces seuls prélèvements respiratoires et sans l'étude complète du dossier médical, il est difficile de faire la preuve de l'implication du SGA dans une infection invasive, celui-ci pouvant être présent au niveau de la gorge et contaminer le prélèvement. Nous avons également trouvé 7% d'infections ostéoarticulaires, fréquence semblable à celle rapportée au niveau national (9%). Les septicémies du post-partum rapportées à 5% au niveau national ont été exclues de notre étude. Le seul cas d'infection intra-abdominale retrouvé dans notre étude correspond à la fréquence très faible retrouvée au niveau national. Notons que les études indiquent une fréquence plus importante des arthrites septiques, ostéomyélites et infections pleurales chez les enfants (exclus de notre étude) que chez les adultes, tandis que les infections nécrosantes de la peau et des tissus mous sont, elles, plus fréquentes chez les adultes. Précisons que chaque présentation clinique a été classée dans la catégorie infection « invasive » ou « non invasive » d'après la stricte définition donnée par le CSHPF, et que cette définition fournit un cadre nosologique, mais au sein duquel sont retrouvés un spectre de présentations cliniques très large, allant de « simples » septicémies traitées en service de médecine sans complication particulière, à des fasciites nécrosantes avec SCTS nécessitant une prise en charge en réanimation. C'est pourquoi dans la

suite de nos résultats nous avons étudié plus spécifiquement la catégorie de patients atteints d'infections invasives « sévères », autrement dit ceux ayant nécessité un passage en réanimation ou dans une USI. Une autre limite de notre étude vient du fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective. Ainsi, le recueil de données que nous avons effectué s'est limité à ce qui était écrit dans les compte-rendu médicaux, et nous avons parfois eu quelques difficultés à classifier les différentes infections à la simple lecture des symptômes cliniques décrits dans ces compte-rendu. Quelque fois, les termes « fasciite nécrosante » ou « cellulite » ont été employés à tort et nous avons dû reclasser ces infections en fonction des définitions rappelées plus haut. Il apparaît évident qu'une étude de la population prospective, utilisant des définitions cliniques affinées, serait nécessaire pour mieux caractériser les différents types d'infections et valider les associations suggérées par nos résultats.

La sévérité des infections invasives de notre étude est illustrée par : une prise en charge en réanimation ou USI dans 54% des cas (29/54), un SCTS dans 43% des cas (23/54), une mortalité dans 19% des cas (10/54), et 43% des cas pour les patients présentant un SCTS. La moitié des cas de décès a eu lieu dans la journée suivant la prise en charge par le CHU de Toulouse témoignant de l'évolution fulminante de l'infection, et/ou d'une prise en charge trop tardive en réanimation. Les présentations cliniques les plus sévères, sont représentées par les DHBN+/-FN et les septicémies sans foyer, elles sont associées à une prise en charge en réanimation dans 77% et 60% des cas respectivement, un SCTS dans 71% et 33% des cas, et un décès dans 29% et 27% des cas. En comparaison, l'étude française de 2007 rapportait une prise en charge en réanimation dans 31% des cas, un SCTS dans 20% des cas, une létalité de 14%, atteignant 43% parmi les patients avec SCTS (177). Les cas de fasciite nécrosante et septicémies sans foyer étaient associées à un SCTS dans 43% et 16% des cas respectivement, et une mortalité dans 22% des cas chacune. Ces données témoignent du biais d'inclusion des patients dans notre étude, sélectionnant des patients plus sévères par le choix des services cliniques dont la réanimation.

Notre étude a mis en évidence une augmentation globale du nombre d'infections à SGA en 2011 et 2012 par rapport aux autres années : est-elle due à une augmentation globale des infections ou à une augmentation spécifique des infections invasives ? Le nombre d'infections invasives a certes augmenté sur cette période, mais tout comme le nombre d'infections non invasives, d'ailleurs plus fréquentes en proportion (mais différence non significative). L'augmentation du nombre d'infections à SGA en 2011-2012 peut être expliquée par un nombre plus important de souches circulantes, ou par une susceptibilité accrue des populations au SGA. Nous avons mis en évidence une distribution des types *emm* les plus prévalents un peu

différente pour les infections invasives ou non invasives. En ce qui concerne les infections invasives, les types les plus prévalents retrouvés sont dans l'ordre décroissant : *emm*1 (33%), *emm*89 (13%), *emm*28 et *emm*75 (9%). Tandis que dans les infections non invasives, *emm*4 est le plus prévalent suivi par *emm*28, *emm*89 et *emm*59. Parmi les infections non invasives, *emm*1 n'est retrouvé qu'à la sixième position et *emm*75 à la quatorzième position. Ainsi, les types *emm*1 et *emm*75 semblent être plus associés aux infections invasives, tandis que *emm*4 est associé aux infections non invasives. En revanche, dans une étude portugaise, *emm*75 était, comme *emm*4, associé aux infections non invasives (197). Seul le type *emm*1 a été trouvé comme significativement associé aux infections invasives dans notre étude. Le *Tableau XXXIII* compare la fréquence des différents types *emm* retrouvés dans notre étude au CHU de Toulouse par rapport aux données nationales, européennes et américaines.

Tableau XXXIII : Fréquence des types emm parmi les infections invasives, comparaison des résultats de l'étude par rapport aux données françaises, européennes et américaines.

(NC : Donnée Non Communiquée dans l'article ; UK : Royaume-Uni)

	CHU Toulouse 2009-2013 Ad.	**France (109)** 2006-2010 Ad.	**France (177)** 2007 Ad.-Enf.	**Europe (198)** 2003-2004 Ad.-Enf.	**États-Unis (170)** 2000-2004 Ad.-Enf.
***emm*1**	**33%**	**24%**	**33%**	**19%**	**22%**
***emm*89**	**13%**	**15%**	**16%**	8%	6%
***emm*28**	**9%**	**17%**	**10%**	**12%**	**9%**
***emm*75**	**9%**	NC	<5%	<5%	NC
***emm*3**	4%	NC	<5%	**10%**	**9%**
***emm*4**	4%	NC	5%	5%	NC
***emm*12**	6%	NC	5%	5%	**9%**
***emm*87**	2%	NC	<5%	6% (UK)	NC

Si la répartition et la prévalence des génotypes *emm* varient en fonction des zones géographiques, *emm*1 reste le plus prévalent dans la plupart des pays industrialisés. La Finlande, 2006 (199) et la Suède, 2002-2004 (200) ont rapporté les types *emm*28, et *emm*89, 81 et 28 respectivement, comme les plus prévalents, dépassant *emm*1. La répartition observée au CHU de Toulouse correspond globalement à celle observée en France: *emm*89 devient le deuxième plus fréquent devant *emm*28, à la différence d'autres pays européens et des États-Unis, et *emm*3 reste rare en France comparé à d'autres pays européens et aux États-Unis. La seule différence que nous observons par rapport à la distribution nationale des types *emm*, concerne *emm*75 qui est beaucoup plus prévalent dans la région toulousaine. De façon intéressante, ce type est retrouvé comme le deuxième plus prévalent sur le continent Africain (52). Notons également que nous avons retrouvé dans notre étude sept souches de génotype *emm* supérieur à 100, connus pour correspondre à des génotypes « exotiques » pour nos régions. En effet, parmi les patients, deux revenaient de Madagascar (*emm*113 et *emm*100), un du Mali (*emm*106), et un du Gabon

(*emm*179) suggérant des souches acquises à l'étranger. Deux autres cas avec un SGA *emm*106, survenus à la même période, ont été identifiés sans qu'un retour de l'étranger n'ait été mis en évidence, nous pouvons nous demander s'il ne s'agirait pas de cas groupés supplémentaires.

Bien qu'un grand nombre de types *emm* différents puissent entraîner un SCTS et/ou une fasciite nécrosante, nous avons mis en évidence une association particulière de ces manifestations cliniques avec *emm*1 (41% des souches *emm*1 étaient responsables d'un SCTS). Cette association est décrite dans toute la littérature, et est souvent rapportée également pour *emm*3 en Europe (198) et aux États-Unis. A cause du faible nombre de cas *emm*3 dans notre étude (seulement deux cas), nous n'avons pas observé cette association. A côté de ces deux types très pathogènes, les autres types prévalents, à savoir *emm*89, *emm*28, et *emm*75 le sont beaucoup moins. Le type *emm*75 étant un peu plus délétère, associé notamment à une prise en charge en réanimation dans 43% des cas.

Nous avons étudié les changements d'épidémiologie concernant la période 2011-2012 où le nombre d'infections à SGA a augmenté, comparé à la période 2009-2010, et constaté une augmentation globale des *emm* 4, 28 et 75, la diminution de *emm*89, et l'apparition des *emm*3, 59 et 83 observés en parallèle parmi les infections invasives. Nous verrons plus loin que *emm*59 était associé à une série de cas groupés et n'a pas été identifié en 2013, les deux cas d'*emm*3 n'ont également été observés que sur cette période (un nouveau cas a été observé en 2014 : DHBN + FN + SCTS), comme les cas *emm*83 qui suggèrent un cas groupé supplémentaire : même sous-type, même gène de résistance, deux patients sur quatre avec contexte de toxicomanie IV. L'étude française de Plainvert *et al.* a observé sur la période 2006-2010, une augmentation significative de *emm*28 et trois souches *emm*3 (109). Comme dans notre étude, l'apparition des types *emm*3 semble être un événement à chaque fois ponctuel. Sur la période 2011-2012, le nombre plus important d'infections à SGA était lié à une diversité plus importante des types *emm*, et à de petits évènements épidémiques possibles.

Le vaccin à 26 valences en cours de développement (StreptAvax®) aurait couvert 68% de l'ensemble des isolats de notre étude, soit 78% des isolats responsables d'infections invasives, et seulement 60% des isolats responsables d'infections non invasives. Pour information, les types *emm* non couverts parmi les plus fréquents sont : *emm*4 (12 souches), premier génotype responsable d'infections non invasives dans notre étude, *emm*83 (4 souches), *emm*44, 87 et 106 (3 souches chacun).

Les raisons pour lesquelles certains types *emm* sont capables d'engendrer des infections plus sévères sont encore inconnues, mais cela pourrait être expliqué par leur association avec d'autres facteurs de virulence, tels que la production de toxines (SpeA, SpeC…). Le nombre de toxines et superantigènes pouvant être portés par le SGA sont très nombreux, et dans notre

étude nous n'en avons recherché que cinq sur les douze identifiés. Comme rappelé dans les généralités, SpeB ne fait pas partie du groupe des toxines et superantigènes, mais a été utilisé dans notre étude comme contrôle positif de la PCR. Il a été retrouvé chez toutes les souches de SGA analysées excepté une pour laquelle un séquençage du génome est en cours pour comprendre s'il s'agit d'une délétion ou d'une modification au niveau du site de fixation de l'amorce utilisée. Nous avons recherché s'il existait une association entre toxines ou profil de toxines et présentation clinique, en nous limitant aux cinq gènes précédemment décrits, recherchés par le CNR-Strep. Ces gènes ont surtout été choisis afin de discriminer au maximum les souches à la recherche de cas groupés. Nous avons identifiés au total 13 profils de toxines différents pour 32 types *emm* différents. Malgré la grande variabilité de ces profils, certains sont plus fréquents et en partie associés à un type *emm* particulier. Notamment, le profil *speA*+ *speB*+ *sic*+ *smeZ*+ est associé dans 100% des cas au génotype *emm*1, *speB*+ *speC*+ *ssa*+ *smeZ*+ est associé dans 85% des cas au génotype *emm*4. La fréquence observée des différents gènes de toxines étudiés séparément montre également une association avec certains types *emm*. Certaines toxines et/ou profils de toxines entiers étant spécifiques de certains types *emm.* Ainsi, le gène *sic* est spécifique du type *emm*1 et a été systématiquement retrouvé dans ces souches. Pour aller plus loin, toutes les souches *emm*1 présentent un profil de toxine avec *speA*, *speB*, *sic* et *smeZ* positifs (*speC* et *ssa* étant inconstants). La comparaison du type *emm* avec le profil de toxines d'une souche sert d'ailleurs au CNR-Strep à vérifier la cohérence des résultats rendus : certaines associations sont obligatoires, et d'autres impossibles signant un résultat incohérent. Un profil de toxines identique entre souches du même type *emm* dans une même zone géographique doit interpeller et amener à pousser les investigations à la recherche de cas groupés. Nous verrons plus loin que cela nous a permis d'identifier un cas groupé dans notre étude. Évidemment, ceci ne peut pas s'appliquer aux souches *emm*1 qui ont, en grande majorité, un profil de toxines identique. Le gène *speA* a été retrouvé dans toutes les souches *emm*1, *ssa* dans toutes les souches *emm*4 et *speC* dans toutes les souches *emm*6, sans que ces gènes ne soient spécifiques de ces types. Si les gènes *speA*, *sic* ou *speC* sont fréquemment retrouvés dans les DHBN+/-FN et SCTS, cette étude ne nous a pas permis de mettre en évidence une corrélation certaine entre une présentation clinique et un gène unique de toxine et/ou superantigène. En effet, si les gènes *speA* et *sic* sont plus souvent associés aux infections invasives, et en particulier aux infections invasives de la peau et des tissus mous, c'est en en grande partie corrélé à la fréquence du génotype *emm*1 (33% contre 5% dans les infections non invasives) dans ce type d'infection, et *emm*1 porte ces gènes dans 100% des cas. D'un autre côté, *ssa*, lui, est plutôt associé aux infections non invasives. *SpeB* et *smeZ* sont trop fréquents parmi les souches de SGA pour montrer une quelconque association avec les infections invasives. La fréquence des toxines que nous avons étudiées dépend en grande partie de la répartition des types *emm* et les

associations qui semblent exister entre certaines toxines et présentations cliniques sont impossibles à distinguer du rôle du type *emm* de la souche. Comme attendu, nous n'avons pas observé d'association spécifique entre toxine et présentations cliniques parmi les infections invasives.

Concernant la résistance aux antibiotiques des souches analysées, nous avons trouvé une résistance génotypique globale, regroupant souches invasives et non invasives, de 8,7% aux macrolides (n=11) et 27,6% à la tétracycline (n=35). Quatre souches étaient résistantes à la fois à l'érythromycine et à la tétracycline. En ne prenant en compte que les SGA responsables d'infections invasives, nous avons trouvé une résistance génotypique à l'érythromycine dans 3,7% des cas et à la tétracycline dans 20,4% des cas. Là où l'étude française de Plainvert *et al.* (2006-2010) rapportait une prévalence des résistances parmi les infections invasives de 5% à l'érythromycine en 2010, en diminution, et de 13% à la tétracycline, en augmentation (109). Nous avons ainsi observé une résistance similaire à l'érythromycine, mais une résistance plus marquée à la tétracycline. Nous observons donc une résistance aux macrolides plus importante parmi les souches responsables d'infections non invasives. Une étude portugaise faisait la même observation avec une résistance de 12% des souches invasives contre 21% pour les souches responsables de pharyngites (197). En revanche, cette étude observait une résistance plus importante à la tétracycline des souches responsables d'infections invasives par rapport à celles responsables de pharyngites. Dans notre étude c'est l'inverse, peut-être parce que parmi nos infections non invasives se trouvent beaucoup d'infections de la peau et des tissus mous, engendrées par des types *emm* différents de ceux responsables de pharyngites.

Il nous a été impossible de dégager une évolution significative concernant spécifiquement les souches issues d'infections invasives du fait de leur trop faible nombre. En revanche, nous avons constaté une augmentation importante de la résistance globale à l'érythromycine entre 2012 et 2013, passant de 3% (n=1) à 32% (n=7), sans qu'il ne soit donné d'explication, alors que l'étude nationale observait en 2010 une diminution de la résistance à l'érythromycine. Notons que nous avons identifié en 2013, une souche *emm*1 résistante à l'érythromycine et la clindamycine par acquisition d'un gène *erm*(B), ainsi qu'à la tétracycline. Cette souche était responsable d'une DHBN-FN, associée à un SCTS et ayant conduit à une amputation sans évolution fatale. Les souches *emm*1 résistantes à l'érythromycine sont rares, et avaient conduit l'InVS à lancer une alerte en 2011 devant l'apparition en France de ces souches (identifiées à l'époque dans le Limousin, l'Ile de France et en Picardie). La résistance à l'érythromycine était portée par : *mef*(A) 36%, *erm*(B) 18%, et *erm*(T) 46% des cas. Aucun gène *erm*(TR) n'a été mis en évidence. L'étude française avait observé sur la période 2006-2010, parmi les souches résistantes à l'érythromycine, le gène *erm*(B) dans 76%, *mef*(A) 16% et

erm(TR) 8% des souches. Nous avons observé davantage de mécanismes d'efflux portés par *mef*(A), et l'apparition du gène *erm*(T), majoritaire dans notre étude. D'après les données du CNR-Strep, le gène *erm*(T) n'a été identifié que dans une seule souche de SGA provenant d'une autre région. Ce gène semble donc assez spécifique de notre région. Du fait du faible nombre de souches résistantes à l'érythromycine (n=11), nous n'avons pas pu observer d'associations entre gènes de résistance à l'érythromycine et certains types *emm*.

Nous avons également constaté une augmentation de la résistance globale à la tétracycline passant de 15% en 2009, à environ 35% de 2010 à 2012, puis 27% en 2013, là où l'étude nationale observait en 2010 une légère augmentation de la résistance à la tétracycline. Cette résistance était portée par : *tet*(M) dans la majorité des cas (85%), *tet*(M) associé à *tet*(L) 10%, et *tet*(O) 5%. Dans l'étude nationale, la répartition était quasiment la même avec : *tet*(M) dans 78%, *tet*(M) associé à *tet*(L) 9%, et *tet*(O) 11% des cas. La présence des gènes de résistance à la tétracycline semble associée à certains types *emm* (*emm*59, *emm*83 et *emm*106) faisant suspecter des cas groupés. Parmi les souches résistantes à l'érythromycine, seules 18% étaient responsables d'infections invasives, et 31% pour les souches résistantes à la tétracycline. Les souches résistantes étaient donc en majorité celles responsables d'infections non invasives. Ainsi, l'augmentation du nombre d'infections invasives à SGA et leur évolution péjorative, n'est pas liée à une augmentation de la résistance de ces souches aux antibiotiques.

Nous avons étudié la présence de facteurs favorisants et trouvé les suivants comme associés davantage aux infections invasives : âge avancé, sexe féminin, cancer, prise d'AINS. Parmi tous les facteurs prédisposants décrits dans la littérature seuls ceux-ci sont ressortis de notre étude. Ces résultats sont probablement biaisés par le nombre trop faible de patients, et le recueil rétrospectif des données, souvent incomplètes. Tout facteur prédisposant non précisé dans le dossier médical a été supposé absent. Les résultats de l'étude des facteurs favorisants, avec un recueil plus systématique des données, permettraient d'orienter les stratégies de prévention des infections invasives à SGA. Ils peuvent notamment aider à redéfinir les recommandations concernant la prophylaxie des sujets contacts proches de personnes atteintes d'infections invasives à SGA, et éventuellement permettre d'identifier les sujets à haut risque chez qui le futur vaccin pourra être recommandé. Une lésion cutanée, avec ou sans traumatisme, et souvent minime, est rapportée dans 56% des infections invasives, suggérant une porte d'entrée cutanée dans la majorité des cas d'infections invasives. Il faut cependant garder à l'esprit que les données sont certainement biaisées par le fait que les dossiers médicaux des patients avec une présentation clinique sévère sont beaucoup plus étoffés que ceux des patients atteints d'infections non invasives.

Nous nous sommes ensuite intéressé plus particulièrement aux DHBN+/-FN, correspondant aux présentations les plus létales, légèrement devant les septicémies sans foyer, avec 29% de décès. Cette présentation est également la plus fréquemment associée au SCTS, présent dans 71% des cas, contre seulement dans un tiers des cas de septicémies. Tous les cas de décès observés dans notre étude (n=10) avaient présenté un SCTS. Ainsi, le SCTS est associé au décès dans 43,5% des cas. D'autre part, nous avons remarqué que les hémocultures positives à SGA sont plus souvent retrouvées dans les infections non nécrosantes de la peau et des tissus mous (DHB), que dans les DHBN+/-FN avec une hémoculture retrouvée positive dans 53% des cas contre 29% des cas. Cela colle bien avec la pathogenèse des infections nécrosantes, plutôt liée à la diffusion des toxines que des bactéries elles-mêmes. La fréquence moindre des SCTS dans les DHB, 33% contre 71% dans les DHBN+/-FN va également dans le même sens.

Nous avons recherché des facteurs prédisposants aux infections nécrosantes (DHBN+/-FN) parmi les patients atteints d'infections invasives mais aucun ne ressort comme significatif.

Nous avons recherché des facteurs pronostic pouvant permettre de prédire ou au moins de suspecter l'évolution d'une infection de la peau et des tissus mous en fasciite nécrosante, notamment *via* le bilan biologique d'entrée. Aucune différence significative des données biologiques n'a été observée entre les groupes avec et sans DHBN+/-FN. En revanche dans les SCTS, complication fréquente des DHBN+/-FN, nous trouvons un taux d'urée et de créatinine à l'admission significativement plus élevés et un taux de prothrombine plus bas, signes des défaillances d'organe caractérisant le SCTS. Notons que parmi les infections invasives, six patients avaient un taux de globules blancs inférieur à la normale (soit < 4 G/L) à leur entrée. Tous les patients ont présenté un SCTS avec, au total, quatre DHBN-FN, une DHB, et une arthrite septique ayant conduit à trois amputations et trois décès. Le score LRINEC (187), proposé par Wong *et al.,* et basé sur certains paramètres biologiques d'entrée a été testé mais s'est montré très décevant, avec une VPP de 42% seulement et une VPN de 86%. Il apparaît très mal corrélé à la présentation clinique finale, et n'aurait donc aucun intérêt pour l'orientation diagnostique. Les fasciites nécrosantes restent donc difficile à identifier et à distinguer, dès les premiers signes cliniques, des autres infections de la peau et tissus mous. Aucune des données biologiques standards étudiées, ne paraît intéressante pour prédire une évolution péjorative de type infection nécrosante extensive.

Parmi les patients atteints d'infections invasives à SGA, nous pouvons individualiser une catégorie de patients plus « sévères », représentés par ceux pour qui une prise en charge en réanimation a été nécessaire. Chez cette catégorie de patients, les défaillances d'organe ont été rapportées à 69% concernant le rein, 62% concernant la coagulopathie et la défaillance hépatique, et 21% de SDRA. Une étude canadienne de 2006 portant spécifiquement sur les infections invasives à SGA de réanimation rapportait à peu près les mêmes chiffres (201) : avec

une prédominance de la coagulopathie (69%), une défaillance rénale inférieure (55%) et un SDRA dans 34% des cas. Dans cette étude, la défaillance hépatique et la coagulopathie étaient associées à la mortalité de façon indépendante.

Nous avons recherché des facteurs de risque de décès parmi les patients admis en réanimation pour une infection invasive à SGA. Quelques paramètres sont ressortis comme significativement différents entre les deux groupes « survivants » et « décédés ». Ainsi, ont été associés au décès : un âge avancé, la présence d'une défaillance hépatique, et l'absence d'administration de clindamycine.

Nous n'avons identifié et authentifié qu'un seul cas groupé dans notre étude, *a priori* de transmission communautaire. Cet évènement semble donc être, de prime abord, assez isolé et peu fréquent. Le cas identifié correspondait à des souches de génotype *emm*59 et concernait sept personnes confirmées, et peut être une huitième. L'origine clonale des souches a été confirmée par la similitude des marqueurs moléculaires : même sous-type, *emm*59.0, mêmes gènes de toxines, *speB* et *smeZ* seuls, même gène de résistance aux antibiotiques, *tet*(M). Le cas groupé a été suspecté initialement pour les malades n°3, 5 et 7, devant la mise en évidence du même type de SGA responsable d'infections invasives chez des patients distincts, ainsi que d'abcès pour le patient supposé index et le malade n°4, et ce sur la même période de temps, s'étendant de fin 2011 à fin 2012. Ce qui nous a interpellé surtout, c'est le fait que le génotype *emm*59 impliqué n'appartienne pas à l'un des génotypes majoritaires en France (<1% des souches en France en 2006-2010 (109)) et même en Europe. L'envoi des souches de SGA responsables d'infections non sévères n'étant pas systématique, notre étude a permis, par hasard, d'identifier trois autres patients comme appartenant à cet épisode de cas groupé. La diversité des présentations cliniques engendrées par des souches de même origine clonale, dans les cas groupés, illustre bien la très grande disparité des présentations caractéristique des infections à SGA. Si le type *emm*59 est quasi-absent en France et en Europe, le Canada rapportait de 2006 à 2009 l'émergence rapide de *emm*59 comme d'un nouveau type responsable d'infections invasives (202). En 2008, *emm*59 représentait 23% des souches isolées au Canada. D'après une revue de la littérature de 2009, disponible sur le site du CDC, le type *emm*59 était parmi les 25 plus prévalents en Amérique latine mais ne représentait que 2% des isolats (175), et seulement quelques souches sont observées dans d'autres pays. Ces infections semblaient toucher surtout des populations défavorisées, et ce type semble particulièrement associé, comparé aux autres types, aux facteurs de risques suivants : alcoolisme chronique, personnes sans-abris, infection par le virus de l'hépatite C, et usage de drogue IV. Les patients de notre étude chez qui nous avons retrouvé les souches *emm*59 présentaient exactement les mêmes facteurs de risque.

D'autres cas groupés ont été suspectés grâce à l'étude plus étendue des souches que nous avons réalisée. En 2011-2012, quatre souches *emm*83.1 avec le même gène de résistance *tet*(M), et en 2010, trois souches *emm*106.0 avec le même gène *tet*(M), notamment du fait de la faible prévalence habituelle de ces génotypes dans la population française. Chacun de ces cas contenait au moins une infection invasive. Mais la preuve de l'appartenance de ces souches au même clone n'a pas encore été donnée : le champ pulsé n'a pas été réalisé à ce jour. Notons que la suspicion de cas groupés parmi les souches *emm*1 ou d'autres génotypes fréquents, est plus difficile à évoquer, du fait de la fréquence de ces génotypes.

Ces observations soulignent l'importance de la caractérisation rapide du type moléculaire pour identifier les cas de transmission, et accélérer l'application des recommandations concernant la prévention des cas secondaires parmi les contacts de type familiaux. Surtout qu'étant donné l'augmentation des cas d'infections à SGA dans la communauté, on peut s'attendre à l'éclosion de davantage de cas groupés.

CONCLUSION

Comme précisé en introduction, les infections à SGA restent un problème de santé publique majeur avec, à l'heure actuelle, encore aucun vaccin disponible. Il est donc nécessaire, devant la recrudescence du nombre d'infections invasives et de leur gravité, de mieux comprendre l'épidémiologie de ces infections, pour pouvoir les identifier, les traiter rapidement, et éviter leur transmission. L'objectif de cette étude, avant tout observationnelle, était de prendre une photographie des infections à SGA dans la région Midi-Pyrénées afin de comprendre leur épidémiologie, et de dégager des pistes de travail pour améliorer leur surveillance à plus long terme.

Nous avons inclus dans notre étude une grande diversité de tableaux cliniques, allant des plus « banals », représentés par les pharyngites et infections superficielles de la peau et des tissus mous, aux plus sévères, représentées par les infections invasives avec prise en charge en réanimation. Même si nous n'avons pas trouvé la clé de l'énigme : aucune corrélation spécifique entre toxines, superantigènes ou types *emm* donnés et une présentation clinique, évolution et issue des cas n'a été identifiée. Cette étude aura tout de même permis de dégager plusieurs points clefs :

1) Une augmentation globale des infections à SGA entre 2009 et 2013 ; avec une apparition de certains types *emm* responsables d'infections invasives (*emm*3, 59, 83) ;
2) La confirmation de la prédominance du type *emm*1 dans les infections invasives, déjà décrite dans la littérature ;
3) L'existence de cas groupés communautaires (*emm*59) et de cas « exotiques » importés (*emm* >100) ;
4) L'existence de facteurs favorisant l'évolution vers une infection invasive et une hospitalisation en réanimation : âge avancé, sexe féminin, cancer, prise d'AINS ;
5) Le lien entre certains paramètres biologiques d'entrée et l'évolution vers un SCTS : taux d'urée et de créatinine élevés (défaillance rénale), taux de prothrombine bas (défaillance hépatique).

Nous avons mis en évidence une épidémiologie dans la région similaire à l'épidémiologie nationale, et découvert un cas groupé et plusieurs autres potentiels. Bien que nous n'ayons étudié qu'une partie des facteurs de virulence du SGA, ils ne permettent pas d'expliquer à eux seuls les présentations cliniques et évolutions des cas. Ces données suggèrent que des facteurs de l'hôte tels que l'immunité individuelle et des populations influencent également de façon significative le potentiel infectieux des souches de SGA.

Cette étude montre l'intérêt certain d'une étude prospective des infections à SGA, ainsi que d'un recueil mieux organisé et plus systématisé des souches. Il serait très intéressant de créer un registre des cas graves regroupant à la fois l'expertise moléculaire des souches, et la description des facteurs de l'hôte tels que facteurs prédisposants, lésion préexistante, et un recueil d'informations cliniques mieux définies et plus complètes (avantage de l'étude prospective).

Nous pouvons nous demander également, s'il ne serait pas judicieux d'inclure les infections invasives à SGA dans la liste des maladies à déclaration obligatoire, comme c'est le cas dans certains pays (au Québec notamment). Est-ce parce que l'incidence de ces infections est trop importante, risquant une mauvaise déclaration, qu'elles ne figurent pas encore dans cette liste ? Une réflexion est en tout cas nécessaire sur ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. J Antimicrob Chemother. févr 2000;45 Suppl:3‑ 12.

2. Kaplan EL. The resurgence of group A streptococcal infections and their sequelae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991;10(2):55‑ 7.

3. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. Clin Microbiol Rev. 7 janv 2000;13(3):470‑ 511.

4. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to Streptococcus pyogenes. N Engl J Med. 16 juill 1987;317(3):146‑ 149.

5. Greenberg RN, Willoughby BG, Kennedy DJ, Otto TJ, McMillian R, Bloomster TG. Hypocalcemia and « toxic » syndrome associated with streptococcal fasciitis. South Med J. juill 1983;76(7):916‑ 918.

6. Musher DM, Hamill RJ, Wright CE, Clarridge JE, Ashton CM. Trends in bacteremic infection due to Streptococcus pyogenes (group A streptococcus), 1986-1995. Emerg Infect Dis. mars 1996;2(1):54‑ 56.

7. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med. 6 juill 1989;321(1):1‑ 7.

8. Holm SE. Invasive group A streptococcal infections. N Engl J Med. 22 août 1996;335(8):590‑ 591.

9. From the Centers for Disease Control and Prevention. Invasive group A streptococcal infections--United Kingdom, 1994. JAMA J Am Med Assoc. 6 juill 1994;272(1):16.

10. Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. J Infect Dis. sept 1991;164(3):595‑ 598.

11. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685‑ 94.

12. Beachey EH, Ofek I. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein. J Exp Med. 1 avr 1976;143(4):759‑ 771.

13. Durdik J. Reading Assignment : Chapter 22 (Classes - University of Arkansas) [Internet]. [cité 18 mai 2014]. Disponible sur: http://www.uark.edu/misc/jdurdik/MechPATH/RESPn.html

14. Lancefield RC. PERSISTENCE OF TYPE-SPECIFIC ANTIBODIES IN MAN FOLLOWING INFECTION WITH GROUP A STREPTOCOCCI. J Exp Med. 1 août 1959;110(2):271‑ 292.

15. Mora M, Bensi G, Capo S, Falugi F, Zingaretti C, Manetti AGO, et al. Group A Streptococcus produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. Proc Natl Acad Sci U S A. 25 oct 2005;102(43):15641‑ 15646.

16. Todar K. Streptococcus pyogenes and streptococcal disease [Internet]. Todar's Online Textbook of Bacteriology. [cité 18 mai 2014]. Disponible sur: http://textbookofbacteriology.net/streptococcus_2.html

17. Steer AC, Batzloff MR, Mulholland K, Carapetis JR. Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy. Curr Opin Infect Dis. déc 2009;22(6):544‑ 552.

18. Fischetti VA. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. Clin Microbiol Rev. juill 1989;2(3):285‑ 314.

19. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis. 2003;3(4):191‑200.

20. Whitnack E, Bisno AL, Beachey EH. Hyaluronate capsule prevents attachment of group A streptococci to mouse peritoneal macrophages. Infect Immun. mars 1981;31(3):985‑991.

21. Wessels MR, Moses AE, Goldberg JB, DiCesare TJ. Hyaluronic acid capsule is a virulence factor for mucoid group A streptococci. Proc Natl Acad Sci U S A. 1 oct 1991;88(19):8317.

22. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. J Infect Dis. août 1992;166(2):374‑382.

23. Chaussee MS, Liu J, Stevens DL, Ferretti JJ. Genetic and Phenotypic Diversity among Isolates of Streptococcus pyogenes from Invasive Infections. J Infect Dis. 4 janv 1996;173(4):901‑908.

24. Aziz RK, Pabst MJ, Jeng A, Kansal R, Low DE, Nizet V, et al. Invasive M1T1 group A Streptococcus undergoes a phase-shift in vivo to prevent proteolytic degradation of multiple virulence factors by SpeB. Mol Microbiol. janv 2004;51(1):123‑134.

25. Raeder R, Woischnik M, Podbielski A, Boyle MD. A secreted streptococcal cysteine protease can cleave a surface-expressed M1 protein and alter the immunoglobulin binding properties. Res Microbiol. sept 1998;149(8):539‑548.

26. Yamaguchi M, Terao Y, Kawabata S. Pleiotropic virulence factor - *Streptococcus pyogenes* fibronectin-binding proteins: Multiple role of *S. pyogenes* Fn-binding proteins. Cell Microbiol. avr 2013;15(4):503‑511.

27. Schmidt KH, Mann K, Cooney J, Köhler W. Multiple binding of type 3 streptococcal M protein to human fibrinogen, albumin and fibronectin. FEMS Immunol Med Microbiol. août 1993;7(2):135‑143.

28. Cue D, Dombek PE, Lam H, Cleary PP. Streptococcus pyogenes serotype M1 encodes multiple pathways for entry into human epithelial cells. Infect Immun. oct 1998;66(10):4593‑4601.

29. Willoughby R, Greenberg RN. The toxic shock syndrome and streptococcal pyrogenic exotoxins. Ann Intern Med. avr 1983;98(4):559.

30. Commons R, Rogers S, Gooding T, Danchin M, Carapetis J, Robins-Browne R, et al. Superantigen genes in group A streptococcal isolates and their relationship with emm types. J Med Microbiol. 10 janv 2008;57(10):1238‑1246.

31. Reglinski M, Sriskandan S. The contribution of group A streptococcal virulence determinants to the pathogenesis of sepsis. Virulence. 1 janv 2014;5(1):127‑136.

32. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. Nat Med. déc 2002;8(12):1398‑1404.

33. Kasper KJ, Zeppa JJ, Wakabayashi AT, Xu SX, Mazzuca DM, Welch I, et al. Bacterial superantigens promote acute nasopharyngeal infection by Streptococcus pyogenes in a human MHC Class II-dependent manner. PLoS Pathog. mai 2014;10(5):e1004155.

34. Bhakdi S, Tranum-Jensen J, Sziegoleit A. Mechanism of membrane damage by streptolysin-O. Infect Immun. janv 1985;47(1):52.

35. Coleman JL, Benach JL. Use of the plasminogen activation system by microorganisms. J Lab Clin Med. déc 1999;134(6):567‑576.

36. Sun H, Ringdahl U, Homeister JW, Fay WP, Engleberg NC, Yang AY, et al. Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. Science. 27 août 2004;305(5688):1283‑1286.

37. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 5 mars 2004;303(5663):1532‑1535.

38. Buchanan JT, Simpson AJ, Aziz RK, Liu GY, Kristian SA, Kotb M, et al. DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps. Curr Biol CB. 21 févr 2006;16(4):396‑400.

39. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. Nat Rev Microbiol. 16 sept 2011;9(10):724‑736.

40. Åkesson P, Sjöholm AG, Björck L. Protein SIC, a Novel Extracellular Protein of Streptococcus pyogenes Interfering with Complement Function. J Biol Chem. 1 déc 1996;271(2):1081‑1088.

41. Fernie-King BA, Seilly DJ, Willers C, Würzner R, Davies A, Lachmann PJ. Streptococcal inhibitor of complement (SIC) inhibits the membrane attack complex by preventing uptake of C567 onto cell membranes. Immunology. juill 2001;103(3):390‑398.

42. Ferretti JJ, McShan WM, Ajdic D, Savic DJ, Savic G, Lyon K, et al. Complete genome sequence of an M1 strain of Streptococcus pyogenes. Proc Natl Acad Sci U S A. 10 avr 2001;98(8):4658‑4663.

43. Hacker J, Blum-Oehler G, Mühldorfer I, Tschäpe H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. Mol Microbiol. 1 mars 1997;23(6):1089‑1097.

44. Hollingshead SK, Readdy TL, Yung DL, Bessen DE. Structural heterogeneity of the emm gene cluster in group A streptococci. Mol Microbiol. mai 1993;8(4):707‑717.

45. Kreikemeyer B, McIver KS, Podbielski A. Virulence factor regulation and regulatory networks in Streptococcus pyogenes and their impact on pathogen–host interactions. Trends Microbiol. mai 2003;11(5):224‑232.

46. Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, Hollingshead SK. Genetic Correlates of Throat and Skin Isolates of Group A Streptococci. J Infect Dis. 4 janv 1996;173(4):896‑900.

47. Courtney HS, Ofek I, Penfound T, Nizet V, Pence MA, Kreikemeyer B, et al. Relationship between Expression of the Family of M Proteins and Lipoteichoic Acid to Hydrophobicity and Biofilm Formation in Streptococcus pyogenes. PLoS ONE. 9 janv 2009;4(1):e4166.

48. Beres SB, Musser JM. Contribution of Exogenous Genetic Elements to the Group A Streptococcus Metagenome. Ahmed N, éditeur. PLoS ONE. 29 août 2007;2(8):e800.

49. Musser JM, Kapur V, Szeto J, Pan X, Swanson DS, Martin DR. Genetic diversity and relationships among Streptococcus pyogenes strains expressing serotype M1 protein: recent intercontinental spread of a subclone causing episodes of invasive disease. Infect Immun. mars 1995;63(3):994‑1003.

50. Musser JM, Krause RM. 6 The revival of group A streptococcal diseases, with a commentary on staphylococcal toxic shock syndrome. In: Richard M. Krause, éditeur. Biomedical Research Reports [Internet]. Academic Press; 1998 [cité 8 juill 2014]. p. 185‑218. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874532607800305

51. Sumby P, Porcella SF, Madrigal AG, Barbian KD, Virtaneva K, Ricklefs SM, et al. Evolutionary Origin and Emergence of a Highly Successful Clone of Serotype M1 Group A Streptococcus Involved Multiple Horizontal Gene Transfer Events. J Infect Dis. 9 janv 2005;192(5):771‑782.

52. Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. Lancet Infect Dis. oct 2009;9(10):611‑ 616.

53. Aziz RK, Kotb M. Rise and persistence of global M1T1 clone of Streptococcus pyogenes. Emerg Infect Dis. oct 2008;14(10):1511‑ 1517.

54. Lancefield RC. THE ANTIGENIC COMPLEX OF STREPTOCOCCUS HÆMOLYTICUS : I. DEMONSTRATION OF A TYPE-SPECIFIC SUBSTANCE IN EXTRACTS OF STREPTOCOCCUS HÆMOLYTICUS. J Exp Med. 1 janv 1928;47(1):91.

55. Griffith F. The Serological Classification of Streptococcus pyogenes. J Hyg (Lond). déc 1934;34(4):542‑ 584.

56. Bouvet A, Geslin P, Kriz-Kuzemenska P, Blanc V, Devine C, Grimont F. Restricted association between biotypes and serotypes within group A streptococci. J Clin Microbiol. mai 1994;32(5):1312‑ 1317.

57. Rudd G, White C, Ward HK. STUDIES ON HAEMOLYTIC STREPTOCOCCI FROM HUMAN SOURCES. Aust J Exp Biol Med Sci. mars 1939;17(1):25‑ 34.

58. Johnson DR. Characterization of group A streptococci (Streptococcus pyogenes): correlation of M-protein and emm-gene type with T-protein agglutination pattern and serum opacity factor. J Med Microbiol. 1 févr 2006;55(2):157‑ 164.

59. Jones KF, Schneewind O, Koomey JM, Fischetti VA. Genetic diversity among the T-protein genes of group A streptococci. Mol Microbiol. déc 1991;5(12):2947‑ 2952.

60. MOODY MD, PADULA J, LIZANA D, HALL CT. EPIDEMIOLOGIC CHARACTERIZATION OF GROUP A STREPTOCOCCI BY T-AGGLUTINATION AND M-PRECIPITATION TESTS IN THE PUBLIC HEALTH LABORATORY. Health Lab Sci. juill 1965;2:149‑ 162.

61. Johnson DR, World Health Organization. Laboratory diagnosis of group A streptococcal infections. Geneva: World Health Organization; 1996.

62. Saravani GA, Martin DR. Opacity factor from group A streptococci is an apoproteinase. FEMS Microbiol Lett. 1 mars 1990;56(1-2):35‑ 39.

63. Timmer AM, Kristian SA, Datta V, Jeng A, Gillen CM, Walker MJ, et al. Serum opacity factor promotes group A streptococcal epithelial cell invasion and virulence. Mol Microbiol. 2006;62(1):15‑ 25.

64. Widdowson JP, Maxted WR, Grant DL. The production of opacity in serum by group A streptococci and its relationship with the presence of M antigen. J Gen Microbiol. 1970;61(3):343‑ 53.

65. Neal S, Beall B, Ekelund K, Henriques-Normark B, Jasir A, Johnson D, et al. International Quality Assurance Study for Characterization of Streptococcus pyogenes. J Clin Microbiol. 4 janv 2007;45(4):1175‑ 1179.

66. Facklam RF, Martin DR, Marguerite L, Dwight RJ, Efstratiou A, Thompson TA, et al. Extension of the Lancefield Classification for Group A Streptococci by Addition of 22 New M Protein Gene Sequence Types from Clinical Isolates: emm103 to emm124. Clin Infect Dis. 1 janv 2002;34(1):28‑ 38.

67. CDC - StrepLab - New emm Designations Browse - Streptococcus Laboratory [Internet]. [cité 19 juin 2014]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/streplab/types-emm103-124.html

68. Facklam R, Beall B, Efstratiou A, Fischetti V, Johnson D, Kaplan E, et al. emm typing and validation of provisional M types for group A streptococci. Emerg Infect Dis. 1999;5(2):247‑ 253.

69. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing emm-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. J Clin Microbiol. 1996;34(4):953‑ 8.

70. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM, et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcus Disease in the United States, 1995–1999. Clin Infect Dis. 8 janv 2002;35(3):268‑ 276.

71. Enright MC, Spratt BG, Kalia A, Cross JH, Bessen DE. Multilocus sequence typing of Streptococcus pyogenes and the relationships between emm type and clone. Infect Immun. avr 2001;69(4):2416‑ 2427.

72. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995;33(9):2233.

73. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. J Clin Microbiol. 21 janv 2009;47(4):1155‑ 1165.

74. Hoe N, Nakashima K, Grigsby D, Pan X, Dou SJ, Naidich S, et al. Rapid molecular genetic subtyping of serotype M1 group A Streptococcus strains. Emerg Infect Dis. avr 1999;5(2):254‑ 263.

75. Mejia LM, Stockbauer KE, Pan X, Cravioto A, Musser JM. Characterization of group A Streptococcus strains recovered from Mexican children with pharyngitis by automated DNA sequencing of virulence-related genes: unexpectedly large variation in the gene (sic) encoding a complement-inhibiting protein. J Clin Microbiol. déc 1997;35(12):3220‑ 3224.

76. Stockbauer KE, Grigsby D, Pan X, Fu YX, Mejia LM, Cravioto A, et al. Hypervariability generated by natural selection in an extracellular complement-inhibiting protein of serotype M1 strains of group A Streptococcus. Proc Natl Acad Sci U S A. 17 mars 1998;95(6):3128‑ 3133.

77. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, et al. Invasive Group A Streptococcal Disease: Risk Factors for Adults. Emerg Infect Dis. août 2003;9(8):970‑ 977.

78. Weiss K, Laverdière M, Lovgren M, Delorme J, Poirier L, Béliveau C. Group A Streptococcus carriage among close contacts of patients with invasive infections. Am J Epidemiol. 1 mai 1999;149(9):863‑ 868.

79. Cockerill FR, MacDonald KL, Thompson RL, Roberson F, Kohner PC, Besser-Wiek J, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. JAMA J Am Med Assoc. 1 janv 1997;277(1):38‑ 43.

80. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. N Engl J Med. 22 août 1996;335(8):547‑ 554.

81. Stevens DL, Kaplan EL. Streptococcal Infections: Clinical Aspects, Microbiology, and Molecular Pathogenesis. Oxford University Press; 2000. 472 p.

82. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juill 2002;35(2):113‑ 125.

83. Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, Sayler B, Stefonek K, Van Beneden C, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. Emerg Infect Dis. avr 2003;9(4):443‑ 447.

84. CSHPF. Avis relatif à la conduite à tenir autour d'un ou de plusieurs cas, d'origine communautaire, d'infections invasives à Streptococcus pyogenes (ou streptocoques du groupe A). 2005 nov.

85. Health Protection Agency, Group A Streptococcus Working Group. Interim UK guidelines for management of close community contacts of invasive group A streptococcal disease. Commun Dis Public Health PHLS. déc 2004;7(4):354‑ 361.

86. Tart AH, Walker MJ, Musser JM. New understanding of the group A Streptococcus pathogenesis cycle. Trends Microbiol. juill 2007;15(7):318‑ 325.

87. Olsen RJ, Shelburne SA, Musser JM. Molecular mechanisms underlying group A streptococcal pathogenesis. Cell Microbiol. janv 2009;11(1):1‑ 12.

88. Courtney HS, Hasty DL, Dale JB. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. Ann Med. 2002;34(2):77‑ 87.

89. Kang HJ, Coulibaly F, Clow F, Proft T, Baker EN. Stabilizing Isopeptide Bonds Revealed in Gram-Positive Bacterial Pilus Structure. Science. 12 juill 2007;318(5856):1625‑ 1628.

90. Sitkiewicz I, Nagiec MJ, Sumby P, Butler SD, Cywes-Bentley C, Musser JM. Emergence of a bacterial clone with enhanced virulence by acquisition of a phage encoding a secreted phospholipase A2. Proc Natl Acad Sci. 24 oct 2006;103(43):16009‑ 16014.

91. Virtaneva K, Porcella SF, Graham MR, Ireland RM, Johnson CA, Ricklefs SM, et al. Longitudinal analysis of the group A Streptococcus transcriptome in experimental pharyngitis in cynomolgus macaques. Proc Natl Acad Sci. 21 juin 2005;102(25):9014‑ 9019.

92. Shelburne SA, Keith DB, Davenport MT, Horstmann N, Brennan RG, Musser JM. Molecular characterization of group A Streptococcus maltodextrin catabolism and its role in pharyngitis. Mol Microbiol. juill 2008;69(2):436‑ 452.

93. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. Nat Genet. sept 2004;36(9):949‑ 951.

94. LaPenta D, Rubens C, Chi E, Cleary PP. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 6 déc 1994;91(25):12115‑ 12119.

95. Wang B, Li S, Southern PJ, Cleary PP. Streptococcal modulation of cellular invasion via TGF-beta1 signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 14 févr 2006;103(7):2380‑ 2385.

96. Osterlund A, Popa R, Nikkilä T, Scheynius A, Engstrand L. Intracellular reservoir of Streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. The Laryngoscope. mai 1997;107(5):640‑ 647.

97. Fluckiger U, Jones KF, Fischetti VA. Immunoglobulins to group A streptococcal surface molecules decrease adherence to and invasion of human pharyngeal cells. Infect Immun. mars 1998;66(3):974‑ 979.

98. Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the Skin: The Immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* Deep Tissue Infections. Clin Infect Dis. juill 2010;51(1):58‑ 65.

99. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. J Clin Microbiol. 7 mai 2008;46(7):2359‑ 2367.

100. Lei B, DeLeo FR, Reid SD, Voyich JM, Magoun L, Liu M, et al. Opsonophagocytosis-inhibiting mac protein of group a streptococcus: identification and characteristics of two genetic complexes. Infect Immun. déc 2002;70(12):6880‑ 6890.

101. Tamura F, Nakagawa R, Akuta T, Okamoto S, Hamada S, Maeda H, et al. Proapoptotic effect of proteolytic activation of matrix metalloproteinases by Streptococcus pyogenes thiol proteinase (Streptococcus pyrogenic exotoxin B). Infect Immun. août 2004;72(8):4836‑4847.

102. Graham MR, Smoot LM, Migliaccio CAL, Virtaneva K, Sturdevant DE, Porcella SF, et al. Virulence control in group A Streptococcus by a two-component gene regulatory system: global expression profiling and in vivo infection modeling. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 oct 2002;99(21):13855‑13860.

103. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. Pediatrics. mai 2000;105(5):E60.

104. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. Emerg Infect Dis. juill 2005;11(7):1062‑1066.

105. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G, et al. Severe Streptococcus pyogenes infections, United Kingdom, 2003-2004. Emerg Infect Dis. févr 2008;14(2):202‑209.

106. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 1995;21(4):977‑980.

107. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. JAMA J Am Med Assoc. 20 janv 1993;269(3):390‑391.

108. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. janv 1992;14(1):2‑11.

109. Plainvert C, Doloy A, Loubinoux J, Lepoutre A, Collobert G, Touak G, et al. Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010): Group A streptococcus adult invasive infections. Clin Microbiol Infect. juill 2012;18(7):702‑710.

110. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues. N Engl J Med. 25 janv 1996;334(4):240‑246.

111. Gardiner BJ, Wong J, Yii M, Buckenham T, Korman TM. Streptococcus pyogenes aortic aneurysm infection: forgotten but not gone. Infect Dis Rep. 9 oct 2013;5(2):e11.

112. Burkert T, Watanakunakorn C. Group A streptococcus endocarditis: report of five cases and review of literature. J Infect. nov 1991;23(3):307‑316.

113. SPILF SF de D. Conférence de consensus : « Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge ». Méd Mal Infect. janv 2000;30:241‑5.

114. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. Clin Infect Dis. 15 nov 2005;41(10):1373‑1406.

115. Svane S. Peracute spontaneous streptococcal myositis. A report on 2 fatal cases with review of literature. Acta Chir Scand. 1971;137(2):155‑163.

116. Baevsky RH, Ishida JT, Lieberman SA. Group A beta-hemolytic streptococcal glossal necrotizing myositis--case report and review. MedGenMed Medscape Gen Med. 2005;7(2):8.

117. Adams EM, Gudmundsson S, Yocum DE, Haselby RC, Craig WA, Sundstrom WR. Streptococcal myositis. Arch Intern Med. juin 1985;145(6):1020‑1023.

118. Yoder EL, Mendez J, Khatib R. Spontaneous gangrenous myositis induced by Streptococcus pyogenes: case report and review of the literature. Rev Infect Dis. avr 1987;9(2):382‑385.

119. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Les infections ORL. 10e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Lyon. Méd Mal Infect. 19 juin 1996;(26):1‑7.

120. Shulman ST. Complications of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J. janv 1994;13(1 Suppl 1):S70‑74; discussion S78‑79.

121. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations de Bonne Pratique. Argumentaire. 2011.

122. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. Rheumatology. 3 janv 1997;36(3):370‑373.

123. Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A β-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. Pediatrics. 2003;112(1):e22‑e26.

124. Chuang I, Van Beneden C, Beall B, Schuchat A, others. Population-based surveillance for postpartum invasive group A Streptococcus infections, 1995–2000. Clin Infect Dis. 2002;35(6):665‑70.

125. From the Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial group A streptococcal infections associated with asymptomatic health-care workers--Maryland and California, 1997. JAMA J Am Med Assoc. 24 mars 1999;281(12):1077‑1078.

126. McIntyre DM. An epidemic of Streptococcus pyogenes puerperal and postoperative sepsis with an unusual carrier site--the anus. Am J Obstet Gynecol. 1 juin 1968;101(3):308‑314.

127. Mastro TD, Farley TA, Elliott JA, Facklam RR, Perks JR, Hadler JL, et al. An outbreak of surgical-wound infections due to group A streptococcus carried on the scalp. N Engl J Med. 4 oct 1990;323(14):968‑972.

128. Viglionese A, Nottebart VF, Bodman HA, Platt R. Recurrent group A streptococcal carriage in a health care worker associated with widely separated nosocomial outbreaks. Am J Med. 16 sept 1991;91(3B):329S‑333S.

129. Mead PB, Ribble JC, Dillon TF. Group A streptococcal puerperal infection. Report of an epidemic. Obstet Gynecol. oct 1968;32(4):460‑464.

130. Gordon G, Dale BA, Lochhead D. An outbreak of group A haemolytic streptococcal puerperal sepsis spread by the communal use of bidets. Br J Obstet Gynaecol. mai 1994;101(5):447‑448.

131. Claesson BE, Claesson UL. An outbreak of endometritis in a maternity unit caused by spread of group A streptococci from a showerhead. J Hosp Infect. sept 1985;6(3):304‑311.

132. CSHPF. Guide pour la prévention et l'investigation des infections hospitalières à *Streptococcus pyogenes*. 2006 nov.

133. Roy S, Kaplan EL, Rodriguez B, Schreiber JR, Salata RA, Palavecino E, et al. A Family Cluster of Five Cases of Group A Streptococcal Pneumonia. Pediatrics. 7 janv 2003;112(1):e61‑e65.

134. Kefalides NA, Pegg MT, Ohno N, Poon-King T, Zabriskie J, Fillit H. Antibodies to basement membrane collagen and to laminin are present in sera from patients with poststreptococcal glomerulonephritis. J Exp Med. 1 mars 1986;163(3):588‑602.

135. Lee GM, Wessels MR. Changing epidemiology of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2006;42(4):448‑450.

136. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of Streptococcus pyogenes with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. Pediatrics. mars 2004;113(3 Pt 1):e168‑172.

137. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture. Circulation. déc 1985;72(6):1155‑1162.

138. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA J Am Med Assoc. 10 nov 1989;262(18):2557‑2561.

139. Centers for Disease Control (CDC). Acute rheumatic fever among Army trainees--Fort Leonard Wood, Missouri, 1987-1988. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2 sept 1988;37(34):519‑522.

140. Feuer J, Spiera H. Acute rheumatic fever in adults: a resurgence in the Hasidic Jewish community. J Rheumatol. févr 1997;24(2):337‑340.

141. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med. 19 févr 1987;316(8):421‑427.

142. Le Hello S, Doloy A, Baumann F, Roques N, Coudene P, Rouchon B, et al. Clinical and microbial characteristics of invasive Streptococcus pyogenes disease in New Caledonia, a region in Oceania with a high incidence of acute rheumatic fever. J Clin Microbiol. févr 2010;48(2):526‑530.

143. Eagle H. Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. I. Group A streptococcal infection in mice. Am J Med. oct 1952;13(4):389‑399.

144. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. J Infect Dis. juin 1993;167(6):1401‑1405.

145. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. J Infect Dis. juill 1988;158(1):23‑28.

146. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of Clostridium perfringens. Antimicrob Agents Chemother. févr 1987;31(2):213‑218.

147. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al. Potentiation of opsonization and phagocytosis of Streptococcus pyogenes following growth in the presence of clindamycin. J Clin Invest. mai 1981;67(5):1249‑1256.

148. Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes in Finland in 1997-2001. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mai 2004;38(9):1251‑1256.

149. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Ré R, Baquero F. Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). J Antimicrob Chemother. déc 2000;46(6):959‑964.

150. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2002;34(4):482‑492.

151. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants. Antimicrob Agents Chemother. 12 janv 1999;43(12):2823‑2830.

152. Woodbury RL, Klammer KA, Xiong Y, Bailiff T, Glennen A, Bartkus JM, et al. Plasmid-Borne erm(T) from invasive, macrolide-resistant Streptococcus pyogenes strains. Antimicrob Agents Chemother. mars 2008;52(3):1140‑1143.

153. Kataja J, Huovinen P, Group TMRS, Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci of different geographical origins. J Antimicrob Chemother. 11 janv 2000;46(5):789‑792.

154. Hraoui M, Boubaker IB-B, Doloy A, Redjeb SB, Bouvet A. Molecular Mechanisms of Tetracycline and Macrolide Resistance and emm Characterization of Streptococcus pyogenes Isolates in Tunisia. Microb Drug Resist. 25 mai 2011;17(3):377‑382.

155. Nielsen HUK, Hammerum AM, Ekelund K, Bang D, Pallesen LV, Frimodt-Møller N. Tetracycline and macrolide co-resistance in Streptococcus pyogenes: co-selection as a reason for increase in macrolide-resistant S. pyogenes? Microb Drug Resist Larchmt N. 2004;10(3):231‑238.

156. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Piessens J, Goossens H. Multiplex PCR for Simultaneous Detection of Macrolide and Tetracycline Resistance Determinants in Streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 1 nov 2005;49(11):4798‑4800.

157. Wood TF, Potter MA, Jonasson O. Streptococcal toxic shock-like syndrome. The importance of surgical intervention. Ann Surg. 1993;217(2):109.

158. Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive group A streptococcal infections in Florida. South Med J. oct 2003;96(10):968‑973.

159. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive Streptococcus pyogenes infection. Pediatr Infect Dis J. déc 1999;18(12):1096‑1100.

160. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. Surgery. nov 1990;108(5):847‑850.

161. Barry W, Hudgins L, Donta ST, Pesanti EL. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. JAMA J Am Med Assoc. 24 juin 1992;267(24):3315‑3316.

162. Yong JM. Necrotising fasciitis. Lancet. 4 juin 1994;343(8910):1427.

163. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 13 juin 2014;

164. Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE, McGeer A, Newton DW, Andersson J, et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. J Immunol Baltim Md 1950. 15 avr 1996;156(8):3057‑3064.

165. Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer A, Low DE, El-Ahmedy O, Dale JB, et al. Opsonic antibodies to the surface M protein of group A streptococci in pooled normal immunoglobulins (IVIG): potential impact on the clinical efficacy of IVIG therapy for severe invasive group A streptococcal infections. Infect Immun. mai 1998;66(5):2279‑2283.

166. Valiquette L, Low DE, Chow R, McGeer AJ. A survey of physician's attitudes regarding management of severe group A streptococcal infections. Scand J Infect Dis. janv 2006;38(11-12):977‑982.

167. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, Smith B, Warren A, Sharratt GP, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group a streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2005;41(8):1114‑1122.

168. Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. Infect Immun. avr 2002;70(4):2171‑2177.

169. McMillan D. StreptAvax (ID Biomedical). Curr Opin Investig Drugs Lond Engl 2000. févr 2006;7(2):186‑190.

170. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infection and Potential Vaccine Implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 1 oct 2007;45(7):853‑862.

171. Shulman ST, Tanz RR, Dale JB, Beall B, Kabat W, Kabat K, et al. Seven-year surveillance of north american pediatric group a streptococcal pharyngitis isolates. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juill 2009;49(1):78‑84.

172. De Amicis KM, Freschi de Barros S, Alencar RE, Postól E, Martins C de O, Arcuri HA, et al. Analysis of the coverage capacity of the StreptInCor candidate vaccine against Streptococcus pyogenes. Vaccine [Internet]. août 2013 [cité 6 mars 2014]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13011341

173. O'Grady K-AF, Kelpie L, Andrews RM, Curtis N, Nolan TM, Selvaraj G, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. Med J Aust [Internet]. 2007 [cité 5 août 2014];186(11). Disponible sur: https://www.mja.com.au/journal/2007/186/11/epidemiology-invasive-group-streptococcal-disease-victoria-australia

174. Norton R, Smith HV, Wood N, Siegbrecht E, Ross A, Ketheesan N. Invasive group A streptococcal disease in North Queensland (1996 - 2001). Indian J Med Res. mai 2004;119 Suppl:148‑151.

175. CDC - StrepLab - Proportions of Isolates in Six Global Regions - Streptococcus Laboratory [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/streplab/emmtype-proportions.html#figure

176. InVS. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes - Réseau EPIBAC [Internet]. [cité 16 mars 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes

177. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E, et al. Epidemiology of Invasive Streptococcus pyogenes Infections in France in 2007. J Clin Microbiol. 5 oct 2011;49(12):4094‑4100.

178. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B, Simor AE. Population-Based Surveillance for Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis: Clinical Features, Prognostic Indicators, and Microbiologic Analysis of Seventy-Seven Cases. Am J Med. 1 juill 1997;103(1):18‑24.

179. Passaro DJ, Smitht DS, Hett EC, Reingold AL, Daily P, van Beneden CA, et al. Invasive group A streptococcal infections in the San Francisco Bay area, 1989-99. Epidemiol Infect. déc 2002;129(3):471‑478.

180. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J. oct 1997;16(10):979‑983.

181. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med. 9 mars 2000;342(10):681‑689.

182. Das DK, Baker MG, Venugopal K. Risk factors, microbiological findings and outcomes of necrotizing fasciitis in New Zealand: a retrospective chart review. BMC Infect Dis. 2012;12(1):348.

183. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics. mai 2001;107(5):1108‑1115.

184. Krieg A, Dizdar L, Verde PE, Knoefel WT. Predictors of mortality for necrotizing soft-tissue infections: a retrospective analysis of 64 cases. Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Chir. 11 janv 2014;

185. Lin J-N, Chang L-L, Lai C-H, Lin H-H, Chen Y-H. Group A streptococcal necrotizing fasciitis in the emergency department. J Emerg Med. nov 2013;45(5):781‑788.

186. Schwartz S, Kightlinger E, de Virgilio C, de Virgilio M, Kaji A, Neville A, et al. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. Am Surg. oct 2013;79(10):1102‑1105.

187. Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections *. Crit Care Med July 2004. 2004;32(7):1535‑1541.

188. Sharkawy A, Low DE, Saginur R, Gregson D, Schwartz B, Jessamine P, et al. Severe group a streptococcal soft-tissue infections in Ontario: 1992-1996. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2002;34(4):454‑460.

189. Tyler SD, Johnson WM, Huang JC, Ashton FE, Wang G, Low DE, et al. Streptococcal erythrogenic toxin genes: detection by polymerase chain reaction and association with disease in strains isolated in Canada from 1940 to 1991. J Clin Microbiol. 12 janv 1992;30(12):3127‑3131.

190. Proft T, Moffatt SL, Berkahn CJ, Fraser JD. Identification and Characterization of Novel Superantigens from Streptococcus pyogenes. J Exp Med. 4 janv 1999;189(1):89.

191. Chatellier S, Ihendyane N, Kansal RG, Khambaty F, Basma H, Norrby-Teglund A, et al. Genetic Relatedness and Superantigen Expression in Group A Streptococcus Serotype M1 Isolates from Patients with Severe and Nonsevere Invasive Diseases. Infect Immun. juin 2000;68(6):3523.

192. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012-February 2013. Eurosurveillance. 2013;18(14):20443.

193. Meehan M, Murchan S, Bergin S, O'Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. Euro Surveill. 2013;18(33):20556.

194. Olafsdottir L, Erlendsdottir H, Melo-Cristino J, Weinberger D, Ramirez M, Kristinsson K, et al. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes: seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull [Internet]. 2013 [cité 2 juill 2014];19(17). Disponible sur: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20784

195. Tasher D, Stein M, Simões EAF, Shohat T, Bromberg M, Somekh E. Invasive Bacterial Infections in Relation to Influenza Outbreaks, 2006–2010. Clin Infect Dis. 15 déc 2011;53(12):1199‑1207.

196. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. mai 2013;24(5):1537‑1553.

197. Friães A, Pinto FR, Silva-Costa C, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Group A streptococci clones associated with invasive infections and pharyngitis in Portugal present differences in emm types, superantigen gene content and antimicrobial resistance. BMC Microbiol. 2012;12:280.

198. Luca-Harari B, Straut M, Cretoiu S, Surdeanu M, Ungureanu V, van der Linden M, et al. Molecular characterization of invasive and non-invasive Streptococcus pyogenes isolates from Romania. J Med Microbiol. 1 nov 2008;57(11):1354‑1363.

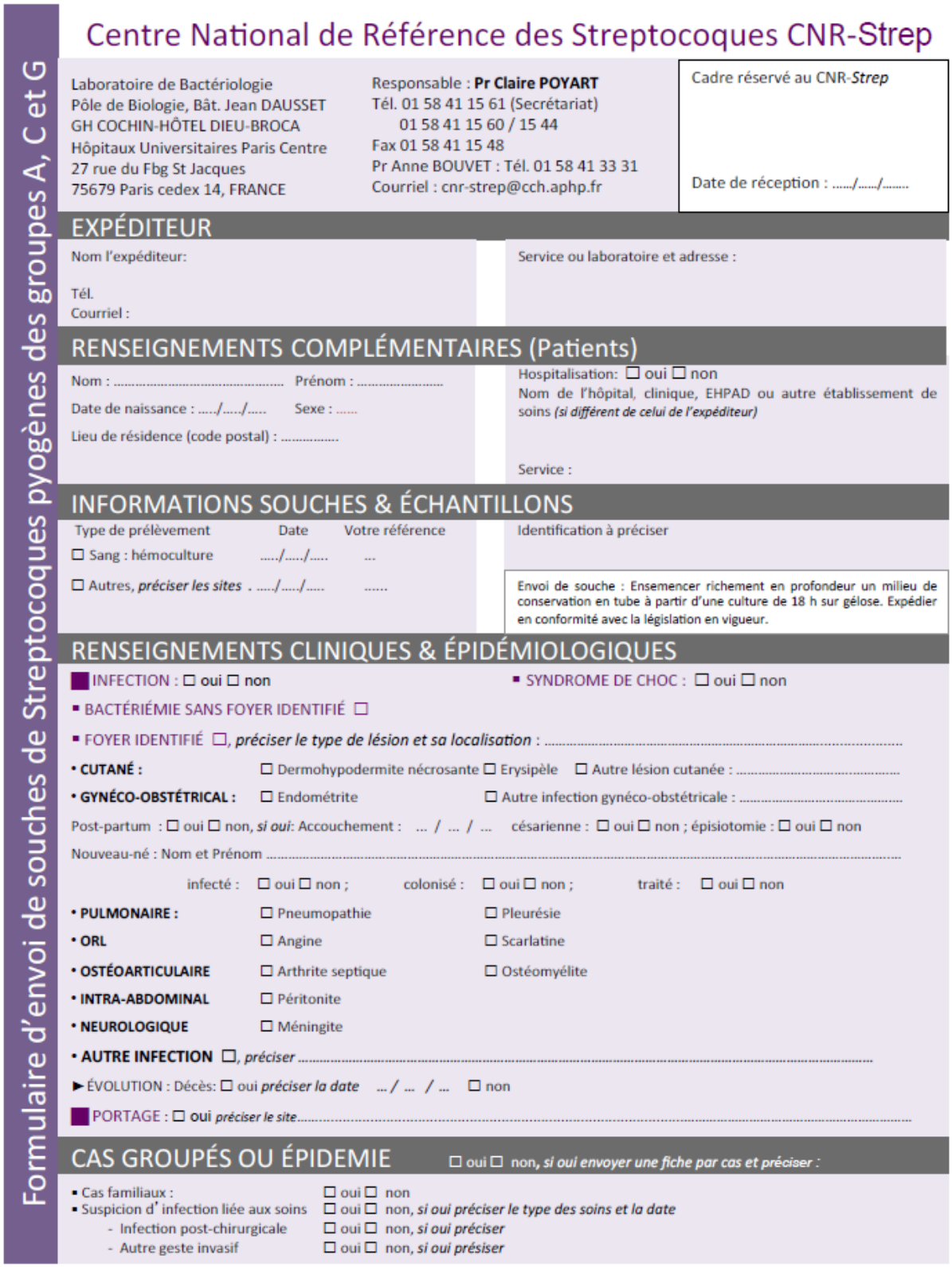
199. Siljander T, Lyytikäinen O, Vähäkuopus S, Snellman M, Jalava J, Vuopio J. Epidemiology, outcome and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. oct 2010;29(10):1229‑1235.

200. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, Pettersson H, Schalén C, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 août 2007;45(4):450‑458.

201. Mehta S, McGeer A, Low DE, Hallett D, Bowman DJ, Grossman SL, et al. Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. Chest. déc 2006;130(6):1679‑1686.

202. Tyrrell GJ, Lovgren M, Jean TS, Hoang L, Patrick DM, Horsman G, et al. Epidemic of Group A Streptococcus M/emm59 Causing Invasive Disease in Canada. Clin Infect Dis. 12 janv 2010;51(11):1290‑1297.

ANNEXES



Formulaire d'envoi de souches de Streptocoques pyogènes des groupes A, C et G

Centre National de Référence des Streptocoques CNR-Strep

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
Pr Anne BOUVET : Tél. 01 58 41 33 31
Courriel : cnr-strep@cch.aphp.fr

Cadre réservé au CNR-*Strep*

Date de réception : ...../...../.....

EXPÉDITEUR

Nom l'expéditeur:

Tél.
Courriel :

Service ou laboratoire et adresse :

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES (Patients)

Nom : ..... Prénom : .....

Date de naissance : ...../...../..... Sexe : .....

Lieu de résidence (code postal) : .....

Hospitalisation: ☐ oui ☐ non
Nom de l'hôpital, clinique, EHPAD ou autre établissement de soins *(si différent de celui de l'expéditeur)*

Service :

INFORMATIONS SOUCHES & ÉCHANTILLONS

Type de prélèvement — Date — Votre référence

☐ Sang : hémoculture ...../...../..... ...

☐ Autres, *préciser les sites* . ...../...../..... .....

Identification à préciser

Envoi de souche : Ensemencer richement en profondeur un milieu de conservation en tube à partir d'une culture de 18 h sur gélose. Expédier en conformité avec la législation en vigueur.

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 :** ☐ Dermohypodermite 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 *préciser la date* ... / ... / ... ☐ non

PORTAGE : ☐ oui *préciser le site*.....

CAS GROUPÉS OU ÉPIDEMIE ☐ 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 présiser*

Annexe 1 : Fiche de renseignements à adresser au CNR-Strep lors de l'envoi d'une souche.