

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ BIOLOGIE MEDICALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Céline DUBALD

Le 19 Novembre 2020

STREPTOCOCCUS PYOGENES ET STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE : PATHOGENES SIMILAIRES OU DIFFERENTS ?

Directrice de thèse : Dr Marion GRARE

JURY :

Monsieur le Professeur Stein SILVA SI FONTES

Président

Madame le Professeur Christine ROQUES-CESCHIN

Assesseur

Madame le Docteur Muriel ALVAREZ

Assesseur

Madame le Docteur Benjamine SARTON

Assesseur

Madame le Docteur Marion GRARE

Assesseur

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHE Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Bios statistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUDA Sandra

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
Mme BURÀ-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOLD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugènia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. TACK Ivan	Physiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	P.U. Médecine générale	
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. BOYER Pierre	
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safoane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILLEBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Léila

SOMMAIRE

INTRODUCTION

BIBLIOGRAPHIE

<u>I. <i>Streptococcus pyogenes</i></u>	11
1.1. Caractères bactériologiques	11
1.2. Physiopathologie	12
1.3. Facteurs de virulence.....	12
1.4. Régulation de l'expression des gènes de virulence au cours des différents stades de l'infection	20
1.5. Production de biofilm	22
1.6. Clinique des infections à SGA	23
1.6.1. Syndrome de choc toxique streptococcique	24
1.6.2. Bactériémie isolée	24
1.6.3. Purpura fulminans (PF).....	25
1.6.4. Infections de la peau et des tissus mous.....	26
1.6.5. Infections ORL.....	30
1.6.6. Les complications post-streptococciques.....	32
1.6.7. Infections ostéoarticulaires	33
1.7. Sensibilité aux antibiotiques.....	33
1.7.1. Béta-lactamines	33
1.7.2. Macrolides-lincosamides-streptogramines	33
1.7.3. Tétracycline	35
<u>II. <i>Streptococcus dysgalactiae</i></u>	37
2.1. Caractères bactériologiques	37
2.2. Physiopathologie	38
2.3. Facteurs de virulence.....	38
2.4. Formation de biofilm	41
2.5. Clinique des infections à SDSE.....	42

2.6. Sensibilité aux antibiotiques.....	44
<u>III. Epidémiologie des infections à SGA et à SDSE.....</u>	45
3.1. SGA	45
3.2. SDSE	47
<u>IV. <i>S. pyogenes</i> et <i>S. dysgalactiae</i> : pourquoi si similaires ?</u>	49
<u>MATERIELS ET METHODES</u>	
<u>I. Sélection des patients</u>	52
<u>II. Identification et conservation des souches.....</u>	52
<u>III. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques.....</u>	52
<u>IV. Recueil des données clinico-biologiques</u>	53
4.1. Définition du type d'infection	53
4.2. Définitions des infections invasives, du syndrome de choc septique et du syndrome de choc streptococcique.....	53
4.3. Recueil des données.....	54
4.4. Analyse des souches par le CNR	55
4.4.1. Séquençage type emm et recherche des toxines (CNR Streptocoques).....	55
4.4.2. Détection des gènes de résistance aux antibiotiques (CNR Streptocoques)	55
<u>RESULTATS</u>	
<u>I. Infections à SGA au CHU de Toulouse 2014-2019.....</u>	56
1.1. Répartition temporelle et démographique	56
1.2. Caractéristiques des patients	56
1.3. Présentation clinique.....	58
1.4. Répartition des groupages	63
1.5. Génotype <i>emm</i>	63
1.6. Profil des toxines et superantigènes	66
1.7. Focus : La fasciite nécrosante.....	67
1.8. Résistance aux antibiotiques.....	68
<u>II. Infections à SDSE au CHU de Toulouse 2014-2019</u>	70
2.1. Répartition temporelle et démographique	70

2.2. Caractéristiques des patients	70
2.3. Présentation clinique.....	71
2.4. Répartition des groupages	75
2.5. Résistance aux antibiotiques	76
2.6. Résultats du CNR	76

III. Comparaison SGA/SDSE..... 78

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ABBREVIATIONS

ASLO : anti-streptolysine O
CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique De France
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNR : Centre national de Référence
DHB : Dermohypodermite Bactérienne
DHBN : Dermohypodermite Bactérienne Nécrosante
erm : *erythromycin resistance methylase*
FN : Fasciite Nécrosante
FnBPs : Fibronectin Binding Proteins
IFN : Interféron
IL : Interleukine
MALDI-TOF : Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight
MLS : Macrolides – Lincosamides - Streptogramines
NC : données non communiquées par l'article
NETs : Neutrophil Extracellular Traps
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PCR : Polymerase Chain Reaction
PF : Purpura Fulminans
PYR : Pyrrolidonylarylamidase
RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu
SAGs : Superantigènes
SGA : *Streptococcus pyogenes*
SDSE : *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*
SCTS : Syndrome de Choc Toxique Streptococcique
SIC : Streptococcal Inhibitor of Complement
SLO : Streptolysine O
SLS : Streptolysine S
Smez : *Streptococcal Mitogenic Exotoxin Z*
SMIT : Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Spe : Streptococcal Pyrogenic Exotoxin
Ssa : *Streptococcal Superantigen*
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TGF : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Caractères culturels et d'identification de Streptococcus pyogenes. A : Colonies bêta-hémolytiques sur gélose au sang ; B : agglutination en A ; C : test PYR positif ; D : aspect à la coloration de Gram des colonies (cocci à Gram positif en chaînettes).....	11
Figure 2. L'arsenal de virulence de Streptococcus pyogenes [2]	12
Figure 3. Caractéristiques de la protéine M6.....	13
Tableau I : Les 11 protéines liant la fibronectine décrites dans le SGA [7].....	15
Figure 4. Schéma de l'échappement à la réponse immunitaire innée de l'hôte par les protéines liant la fibronectine [7].	16
Figure 5. Mécanisme d'action des exotoxines avec le CMH classe II [3].....	19
Figure 6. Les interactions entre les différents facteurs de virulence pour la destruction des tissus, l'évasion vasculaire et l'hyper-inflammation lors d'une infection à SGA [2].....	21
Figure 7. Rôle du système de régulation CovRS dans l'expression des gènes des différents facteurs de virulence du SGA [12].....	22
Figure 8. Biofilm de SGA vu à 2 grossissements différents en microscopie électronique [13] (Matysik & Kline, 2019).....	22
Tableau II. Infections à SGA : épidémiologie et clinique d'après [2].	23
Figure 9. Place de l'entité purpura fulminans avec la fasciite nécrosante et le SCTS dans les infections invasives sévères à SGA [20].	25
Figure 10. Niveau d'atteinte en fonction de la pathologie [21].	26
Figure 11. Schéma des couches cutanées et des infections profondes de la peau et des tissus mous [22]. ...	30
Tableau III : Score de Mac Isaac pour le diagnostic d'angine à SGA. [22]	31
Figure 12. Algorithme de prise en charge d'une angine bactérienne chez l'adulte et l'enfant [22]	31
Figure 13. Détection des résistances aux macrolides et lincosamides chez le streptocoque : phénotypes et génotypes, d'après [28].	34
Figure 14. Photos des différents phénotypes possibles lors d'une résistance à l'érythromycine.....	35
Tableau IV. Résistances observées en fonction des phénotypes.	35

Figure 15. Mécanisme de résistance à la tétracycline : protection de la cible ribosomale par les gènes tet(M), tet(O) et tet(S) principalement, d'après (Markley et Wencewicz) [29].	35
Figure 16. Mécanisme de résistance à la tétracycline : efflux actif codé par les gènes tet(L) et tet(K) principalement [29].	36
Figure 17. Caractères culturels et d'identification de <i>Streptococcus dysgalactiae</i> .	37
Tableau V : Protéines retrouvées chez SDSE et SGA, d'après [30].	38
Figure 18. Répartition des géotypes emm de SDSE , d'après [39].	39
Figure 19. Facteurs de virulence retrouvés chez les souches de SDSE, leur rôle dans la pathogénicité, en comparaison avec les souches de SGA [40].	40
Figure 20. Facteurs de virulence et régulation des voies métaboliques lors des premières phases de l'infection par une souche de SDSE [41].	41
Figure 21. Images en microscopie électronique de différentes souches de SDSE formant du biofilm, d'après [44].	42
Tableau VI. Comparaison des études sur les bactériémies à SDSE rapportant les différents tableaux cliniques et mortalité [46].	43
Tableau VII. Comparaison des différents facteurs prédisposants retrouvés dans les études [46].	43
Figure 22. Evolution des nombres de bactériémies isolées pour le SGA de 2003 à 2018, d'après EPIBAC bulletin de novembre 2019 [53].	45
Figure 23. Incidence pour 100 000 habitants des bactériémies isolées par groupe d'âge en 2018, d'après EPIBAC bulletin de novembre 2019 [53].	45
Figure 24. Schéma représentant l'évolution des SGA et SDSE à partir d'un ancêtre commun, d'après [40].	49
Figure 25. Recombinaison ancestrale entre une souche de SGA et une souche de SDSE groupant en C, d'après [68].	50
Figure 26. Nombre total de souches de SGA incluses par année.	56
Figure 27. Répartition des cas d'infections à SGA par tranches d'âge et par genre.	57
Figure 28. Caractéristiques démographiques des souches de SGA isolés entre 2014 et 2019.	57
Figure 29. Type de prélèvements dont sont issus les souches de SGA analysées.	58

Figure 30. Manifestations cliniques des cas d'infections à SGA.	58
Tableau VIII. Manifestations cliniques des souches de SGA selon le genre et la tranche d'âge.	60
Figure 31. Nombre d'infections invasives et non invasives par année des SGA.	61
Figure 32. Répartition des états de chocs et des SCTS parmi les 187 patients.	62
Figure 33. Pourcentage de patients avec états de choc ou SCTS selon le type d'infection.	62
Figure 34. Répartition des 24 génotypes emm (n= 103).	63
Figure 35. Fréquence des génotypes emm entre 2014 et 2019.	64
Tableau IX. Lien entre les manifestations cliniques et les génotypes emm.	65
Figure 36. Caractérisation moléculaire des combinaisons de gènes de super-antigène et de toxines en fonction du génotype emm des SGA	66
Figure 37. Représentation du nombre de fasciites nécrosantes par années.	67
Figure 38. Fréquence des génotypes emm associés aux fasciites nécrosantes dans notre étude.	67
Tableau X. Représentation des états de choc par années pour les cas de fasciites nécrosantes (n= 26).	68
Figure 39. Représentation des états de choc associés à la fasciite nécrosante suivant le génotype emm.	68
Figure 40. Fréquence de la résistance à l'Erythromycine et à la Tétracycline de 2014 à 2019.	69
Figure 41. Nombre total de souches de SDSE incluses par année.	70
Figure 42. Répartition des cas d'infections à SDSE par tranches d'âge et par genre.	70
Figure 43. Caractéristiques démographiques des souches de SDSE isolés entre 2014 et 2019.	71
Figure 44. Type de prélèvements dont sont issus les souches de SDSE analysées.	71
Figure 45. Manifestations cliniques des cas d'infections à SDSE.	72
Tableau XI. Manifestations cliniques des souches de SDSE selon le genre et la tranche d'âge	73
Figure 46. Nombre d'infections invasives et non invasives par année pour le SDSE.	74
Figure 47. Répartition des états de chocs parmi les infections à SDSE (n=146).	74
Figure 48. Pourcentage de patients avec états de choc selon le type d'infection à SDSE.	75
Figure 49. Répartition des groupages pour le SDSE : groupe G, groupe C, groupe A.	75

Figure 50. Fréquence de la résistance à l'Erythromycine et à la Tétracycline de 2014 à 2019 chez les souches de SDSE.	76
Tableau XII : Résultats du CNR Streptocoque des souches de SDSE.	77
Figure 51. Nombre de fasciites nécrosantes par années pour le SGA et le SDSE.	78
Tableau XIII. Comparaison entre SGA et SDSE.	79
Tableau XIV. Nombre de patients hospitalisés en réanimation vs autres services de 2014 à 2019 pour le SGA et le SDSE.	80
Tableau XV. Répartition annuelle des souches de <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> reçues au CNR-Strep (Rapport d'activités 2017) [73].	81
Tableau XVI. Infections invasives dues aux 706 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017 [73].	83
Figure 52. Répartition des groupages en A, C, G des souches de SDSE reçues par le CNR Strep.	84
Tableau XVII. Fréquence des types emm de notre étude et comparaison aux études françaises, européennes et non-européennes.	84
Figure 53. Evolution de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives, souches reçues par le CNR-Strep pour la période 2007-2017.	85
Figure 54. Distribution des principaux génotypes emm des 118 souches de SDSE expertisées en 2017 par le CNR Strep.	85
Figure 55. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 706 souches invasives de SGA expertisées en 2017 (CNR Streptocoque).	86
Figure 56. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte et chez l'enfant entre 2006 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).	87
Figure 57. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGA isolées chez l'adulte et l'enfant entre 2011 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).	88
Figure 58. Evolution de la résistance à l'érythromycine et à la tétracycline des souches de SDSE isolées chez l'adulte 2011 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).	88

INTRODUCTION

Streptococcus dysgalatiae subsp. *equisimilis* (SDSE) a longtemps été considéré comme une bactérie au pouvoir pathogène faible, bactérie commensale des flores cutanée et oro-pharyngée, co-infectant de plaies superficielles ou responsables d'angines. Il est maintenant reconnu comme un pathogène émergent mondial. Le spectre des pathologies cliniques induites par le SDSE ressemble étroitement à celle du SGA, incluant entre autres la capacité de provoquer des séquelles post-streptococciques. Il est capable, comme le SGA de provoquer des infections bénignes (pharyngites, abcès) jusqu'à des infections sévères (fasciites nécrosantes, endocardite, septicémie sans foyer, syndrome de choc streptococcique). Depuis le début des années 2000, l'incidence des infections invasives à SDSE augmente partout dans le monde. Certains facteurs de virulence de *Streptococcus pyogenes* (SGA) ont aussi été décrits chez SDSE, en particulier la protéine M, codée par le gène *emm*, qui joue un rôle important dans l'adhésion, l'internalisation dans les cellules épithéliales, et l'échappement au système immunitaire. Alors que SGA est largement étudié depuis de nombreuses années et qu'on comprend assez bien son pouvoir pathogène et la physiopathologie des infections à SGA, beaucoup d'inconnues demeurent encore sur les infections à SDSE, et en particulier sur ce qui peut expliquer à la fois l'augmentation de l'incidence et le caractère nouvellement invasif de ces infections.

Ainsi, au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse, nous avons été interpellés par le fait que nous isolions de plus en plus de souches de SDSE ces dernières années, notamment des souches responsables de pathologies invasives et graves, en particulier des bactériémies avec syndrome de choc toxique streptococciques, et des fasciites nécrosantes, pathologies habituellement attribuées au SGA. Nous nous sommes également aperçus que le SDSE avait réussi à acquérir des caractéristiques propres du SGA, notamment sa capacité de grouper en A (ce qui est l'apanage du SGA), et l'existence de toxines habituellement retrouvées chez le SGA.

L'objectif de cette étude était de faire une photographie rétrospective des caractéristiques des infections à SGA et SDSE au CHU de Toulouse pour la période 2014-2019, tant au niveau des particularités des patients, des présentations cliniques que des caractéristiques des souches isolées. Nous avons souhaité comparer les infections à SGA et SDSE, afin de définir un peu mieux les similitudes et les différences entre ces deux espèces. Après une partie bibliographique pour redéfinir le contexte et les connaissances actuelles sur SGA et SDSE, nous présenterons les résultats de notre étude rétrospective, et discuterons ensuite l'analyse comparée des infections liées à ces deux bactéries.

BIBLIOGRAPHIE

I. *Streptococcus pyogenes*

1.1. Caractères bactériologiques

Streptococcus pyogenes se présente à la coloration de Gram sous l'aspect de **cocci à Gram positif**, de diamètre inférieur à 2 μm , immobiles, capsulés et asporulés. Il est disposé en **chaînette** de longueur variable. Il est catalase négative. Il est anaérobie aéro-tolérant. Sa croissance est favorisée en présence de CO_2 ou en atmosphère anaérobie. Il produit la pyrrolidonyl arylamidase (**test PYR positif**), ce qui le différencie des autres streptocoques. Sa croissance est exigeante, il pousse sur des milieux enrichis à hauteur de 5% en sang de mouton (type gélose au sang type Columbia). **L'hémolyse est de type bêta** (c'est-à-dire que l'hémolyse est complète avec éclaircissement de la gélose autour de la colonie), cependant cette propriété peut parfois manquer aux premières heures de la pousse. Il possède le **sérogroupe A** dans le groupage de Lancefield. Les colonies de SGA sur gélose au sang se présentent sous la forme de colonies sphériques, bombées, translucides avec un pourtour bien défini (*Figure 1*).

Son identification repose sur le sérogroupage de Lancefield de type A (particules de latex sensibilisées avec des immunoglobulines spécifiques), sur la positivité du test PYR, et sur la spectrophotométrie au MALDI-TOF.

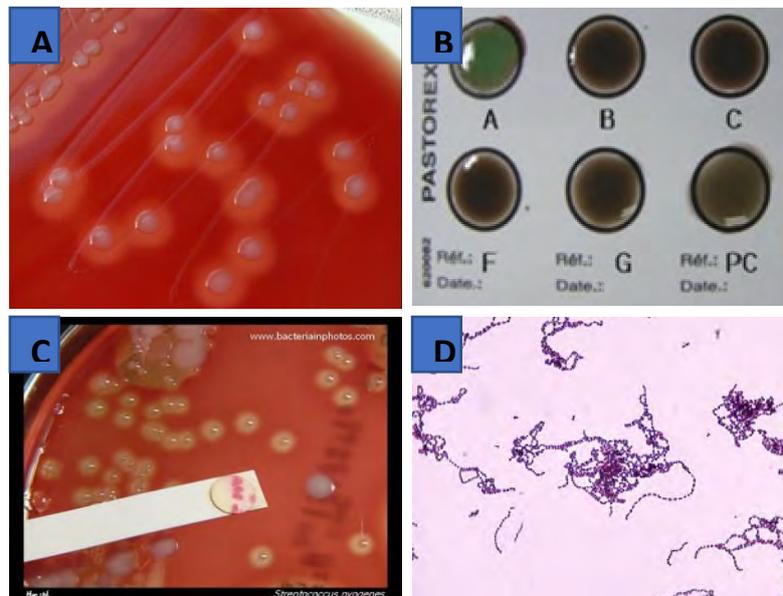


Figure 1. Caractères culturels et d'identification de *Streptococcus pyogenes*. A : Colonies bêta-hémolytiques sur gélose au sang ; B : agglutination en A ; C : test PYR positif ; D : aspect à la coloration de Gram des colonies (cocci à Gram positif en chaînettes).

1.2. Physiopathologie

S. pyogenes est un pathogène humain dont le réservoir naturel est le pharynx et la peau. *S. pyogenes* peut aussi être isolé chez des porteurs asymptomatiques au niveau du nasopharynx, de la peau, du vagin ou du rectum. La transmission interhumaine s'effectue par l'intermédiaire de gouttelettes de salive générées par la toux, les éternuements ou par contact direct avec les lésions cutanées. Ce mode de transmission favorise la dissémination de *S. pyogenes* dans la population sur un mode épidémique. Le taux de portage pharyngé asymptomatique, estimé à 5% des adultes et 20% des enfants, peut augmenter jusqu'à 25% en cas d'angine voire 50% en cas d'épidémie [1].

1.3. Facteurs de virulence

Le SGA possède une multitude de facteurs de virulence, utiles de la pénétration dans l'organisme jusqu'à la diffusion générale dans le corps de l'hôte. De manière schématique, on peut les classer par mécanisme (Figure 2). Nous allons ensuite les détailler :

- **Adhésion et internalisation** : Protéine F et protéine M qui se fixent sur les intégrines à la surface des cellules épithéliales par l'intermédiaire des fibronectines
- **Destruction des facteurs chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles (PNN)** : protéases ScpA et ScpC
- **Cytolyse des polynucléaires** : streptolysines O et S
- **Destruction des pièges à ADN (NET) des polynucléaires** : streptodornase
- **Inhibition de l'opsonisation et de la phagocytose** : capsule et protéine M
- **Inactivation de peptides antimicrobiens** : protéase SpeB et protéine SIC

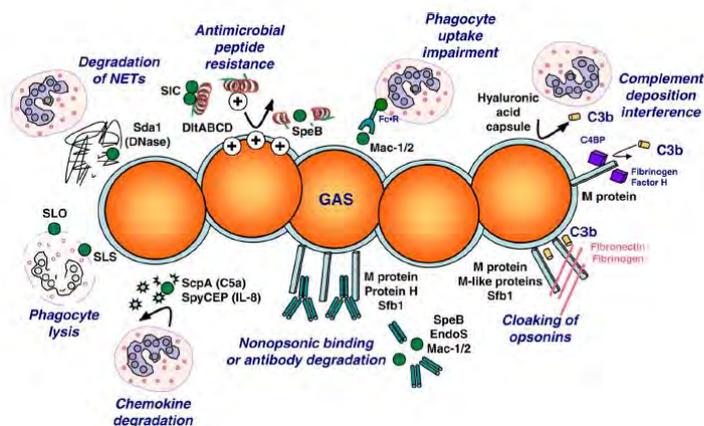


Figure 2. L'arsenal de virulence de *Streptococcus pyogenes* [2]

Les protéines ScpC et ScpA dégradent les chimiokines IL8 et C5a, bloquant le recrutement des macrophages au niveau du site infectieux. La protéine M de surface interfère avec le système du complément en se fixant sur les immunoglobulines et le facteur C4BP. La résistance aux peptides antimicrobiens est médiée par l'acide hyaluronique de la capsule, les acides lipoteichoïques de la paroi et par la liaison de SIC, et par leur dégradation par la cystéine protéase SpeB. Les streptolysines et streptodornases sont responsables de la lyse et de l'apoptose des neutrophiles et des macrophages.

Protéine M

Elle a été identifiée dès 1927 par R. Lancefield [3] qui démontrait qu'elle était à la base de l'immunité acquise spécifique de souche. Elle est constituée de 2 chaînes peptidiques surenroulées formant une tige centrale hélicoïdale dont l'extrémité N-terminale présente une grande diversité antigénique (Figure 3). Chaque monomère est ancré au peptidoglycane. La protéine M apparaît sous forme de « cheveux » à la surface des bactéries.

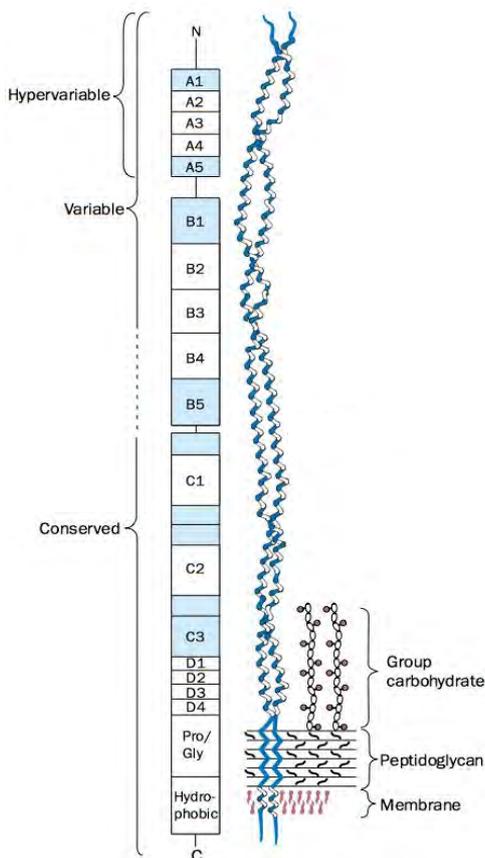


Figure 3. Caractéristiques de la protéine M6.

[4] D'après Bisno et al., adaptée de Fischetti et al. 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.

C'est une protéine de surface, qui est un facteur de virulence majeur impliqué dans deux étapes de la pathogénèse du SGA : **l'adhésion à l'épithélium et la résistance à la phagocytose** (par inhibition de l'opsonisation). Pendant l'étape d'adhésion, la protéine M se fixe sur les intégrines de la surface cellulaire des cellules épithéliales cibles par l'intermédiaire de la fibronectine de la matrice extracellulaire. La résistance à la phagocytose s'effectue par plusieurs voies : elle se lie au facteur H et au C4BP régulant l'action du complément, et fixe également le fragment Fc des Immunoglobulines G. Ces interactions inhibent la fixation des facteurs d'opsonisation à la surface du SGA et donc sa reconnaissance par les cellules phagocytaires. 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.

Elle est codée par le gène *emm* et le typage de la séquence nucléotidique codant la région variable N-terminale est à la base de l'épidémiologie des infections à SGA. Environ 160 phénotypes ont été décrits. **La protéine M est donc à la fois un marqueur épidémiologique et un facteur de virulence polyvalent.**

Il a été montré dans les études que la protéine M se lie à certaines cibles de la cellule hôte : acide sialique, CD46, bêta2microglobuline, collagène type I et IV. Il a été retrouvé des différences de liaisons sérotypiques, suivant le type de protéine M. Par exemple, la protéine M6 lie CD46 alors que la protéine M8 n'en a pas la capacité. La protéine M3 lie le collagène IV, alors que les protéines M6 et M18 ne le lient pas. [5]

Protéines F

Les protéines F (PrtF1, PrtF2, FbaA) se lient aux fibronectines (comme la protéine M) de la matrice extra cellulaire (MEC) pour se fixer aux cellules épithéliales. **Elle permet au SGA d'adhérer aux épithéliums cutanés** (cellules de Langerhans = cellules dendritiques présentatrices d'antigène) **et respiratoires** (cellules de l'épithélium respiratoire).

Capsule

La capsule est un polymère d'acide hyaluronique et tapisse la surface de la bactérie. **Elle est impliquée dans la colonisation nasopharyngée, dans la protection contre l'internalisation, la liaison aux récepteurs CD44 des kératinocytes, dans l'invasion tissulaire et dans l'échappement au système immunitaire** (résistance à la phagocytose des PNN). Son rôle est majeur dans l'adhésion, l'entrée dans la cellule hôte, et l'invasion des tissus [6]. Les auteurs démontrent que la capsule protège le SGA de la destruction phagocytaire médiée par le complément. Également, leurs études ont montré qu'elle permettait la colonisation pharyngée chez la souris. La capsule module l'interaction avec les autres adhésines : fibronectine, protéine M, acide lipoteichoïque. De plus, elle peut servir de ligand elle-même pour permettre la fixation du SGA à la cellule épithéliale qui possède le CD44. CD44 est exprimée par les kératinocytes et la plupart des cellules épithéliales. Elle est relativement conservée dans sa séquence, probablement car elle est faiblement immunogène.

Protéines liant la fibronectine

Le SGA se lie aux composants de la matrice extracellulaire ce qui facilite l'invasion. Onze protéines liant les fibronectines ont été caractérisées dans le SGA (*Tableau I*). La majorité de ces protéines

sont attachés au peptidoglycane par le motif LPxTG. 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 1*, adapté de Yamaguchi *et al.* [7]

Tableau 1 : Les 11 protéines liant la fibronectine décrites dans le SGA [7]

	Nom complet	Caractéristiques
PrtF1/Sfbl	Protéine F1/ <i>S. pyogenes</i> Fn-binding protein	PrtF1/Sfbl est composé d'une séquence signal, d'un domaine aromatique, d'une région riche en proline, d'un domaine fonctionnel en amont, des répétitions liant la Fn et d'un motif d'ancrage de la paroi cellulaire.
PrtF2/PFBP	Protéine F2/ <i>S. pyogenes</i> Fn-binding protein	PrtF2/PFBP contient deux domaines liant la Fn dans la région C-terminale, dont l'une d'entre elle consiste en des répétitions liant la Fn et l'autre d'un domaine non répété.
SOF/SfbII	Serum opacification factor/ <i>S. pyogenes</i> Fn-binding protein	SOF/SfbII est composé d'un domaine d'opacification N-terminal et d'une région de répétitions liant la Fn, qui s'attache au fibrinogène et de la fibuline-1.
SfbX	<i>S. pyogenes</i> 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 54 kDa, et une grande similarité avec les protéines liant la Fn (FnBPs) d'autres streptocoques
FbaA	Fn-binding protein de groupe A streptococci	FbaA contient une séquence signal, une région variable α -hélicoïdale, des domaines de répétition et un motif d'ancrage de la paroi cellulaire. Le gène <i>fbaA</i> est régulé positivement par le gène <i>mga</i> .
FbaB	Fn-binding protein de groupe B streptococci	FbaB contient une séquence signal, des répétitions liant la Fn et un motif d'ancrage de la paroi cellulaire. Le gène <i>fbaA</i> est régulé par les gènes <i>mmsR</i> , <i>prtF1/sfbl</i> et <i>prtF2/pfbp</i> .
Protéine M1	Protéine M1	La protéine M1 est composée de deux chaînes polypeptidiques formant une structure α -hélicoïdale enroulée. Les chaînes sont constituées de régions de répétition et d'un motif d'ancrage de la paroi cellulaire.
Shr	Streptococcal haemoprotein receptor	Shr contient deux domaines proches de transporteurs pouvant lier la Fn et la dopamine.
Scl1	Streptococcal collagen-like surface protein	Scl1 a été décrite comme une protéine streptococcique comparable au collagène, contenant une région variable, une région collagène-like et un domaine d'ancrage de 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.

En outre, certaines FnBPs, telles que la protéine M1, PrtF1/Sfbl, 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 4*).

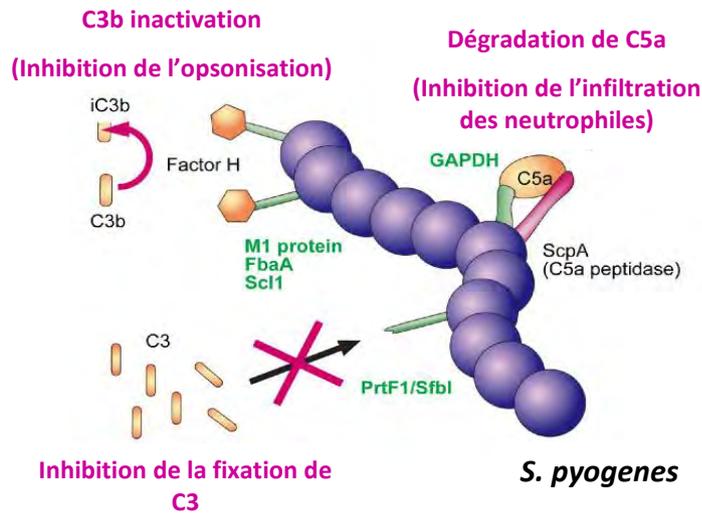


Figure 4. Schéma de l'échappement à la réponse immunitaire innée de l'hôte par les protéines liant la fibronectine [7].

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

Pilis et FCT régions [2]

Les pilis sont impliqués dans l'adhésion et la formation de biofilm. Les « pilis » sont des expansions du cytoplasme du SGA d'environ 3 µm. Composés d'une sous unité principale de cytosquelette et de plusieurs sous unités mineures (AP1/Cpa et AP), ancrés à la paroi cellulaire par SrtA. Les gènes codant pour les pilis sont localisés sur un îlot génomique unique, appelé « région FCT ». FCT code également les adhésines qui assurent la liaison à la fibronectine et au collagène. Au moins 9 régions FCT ont été décrites, nommées de FCT-1 à FCT-9. Il a été admis que pour la plupart des cas, les isolats de SGA qui ont les mêmes typages *emm*, ont les mêmes FCT : FCT-1 et *emm*6, FCT-2 et *emm*1/*emm*28, FCT-3 et *emm*3/*emm*12, FCT-4 et *emm*12/*emm*28/*emm*89, FCT-5 et *emm*4.

Protéases ScpA et ScpC

Un autre mécanisme d'échappement à la phagocytose est d'empêcher le recrutement des PNN au niveau du foyer infectieux. **Le SGA sécrète les protéases SpcA et SpcC qui détruisent les principaux facteurs chimiotactiques des PNN** : l'interleukine IL8 produite par les cellules épithéliales et les PNN activés, et la fraction du complément C5a, qui résulte de l'activation du complément à la surface de la bactérie. Le défaut de recrutement des PNN contribue de manière importante à la diffusion du SGA et à la survenue de nécroses tissulaires.

Streptolysines S (SLS) et O (SLO)

Le SGA produit un nombre important d'exo-enzymes capables de détruire le tissu conjonctif et les cellules ou d'interférer avec la coagulation, favorisant ainsi l'invasion tissulaire et l'infection systémique. Les streptolysines sont des toxines cytolytiques formant des pores dans les cellules eucaryotes (et responsables du caractère bêta-hémolytique du SGA sur les géloses au sang). Les toxines sont donc capables de lyser les polynucléaires neutrophiles, de former des complexes plaquettes-PNN.

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.**

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.

Streptokinases

Les streptokinases, sécrétées par le SGA, sont des activateurs du plasminogène, dont l'activité fibrinolytique favorise la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) et des réseaux de fibrine produits par l'hôte pour confiner l'infection. Le plasminogène est traditionnellement utilisé par les bactéries invasives comme facteur de virulence et le SGA l'utilise également [8]. Dans les conditions physiologiques, la plasmine activée par le plasminogène dissout les caillots de fibrine intravasculaires et participe à la réparation et au remodelage des tissus. **La streptokinase a la capacité de fixer et d'accumuler le plasminogène et la plasmine à la surface du SGA, ce qui favorise la dissémination de l'infection par dégradation des tissus.**

Streptodornase

La streptodornase est une DNase produite par le SGA, dont le rôle principal est de le libérer des « filets à ADN » (NET) produits par les PNN. 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. Ces filets, qui sont de véritables « toiles d'araignée moléculaires », sont détruits par l'action de la streptodornase. [9]. Elle dégrade le réseau d'ADN des NETs et empêche la destruction de la bactérie par les polynucléaires au site de l'infection.

Protéine SIC (Inhibiteur du Complément)

La protéine SIC est une protéine extracellulaire inhibitrice du complément. Le SGA est exposé en permanence à l'action du système immunitaire. Au niveau de la peau et des muqueuses, les cellules épithéliales et les leucocytes vont produire des peptides antimicrobiens en réponse à l'infection du SGA. La protéine SIC sécrétée par le SGA va permettre l'inactivation des peptides antimicrobiens en empêchant l'interaction avec le complexe d'attaque membranaire, voie finale de l'activation du complément. **Elle n'est cependant retrouvée que dans les sérotypes M1.**

SpeB et hyaluronidase : dégradation du tissu conjonctif

La hyaluronidase dégrade l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs. Elle permet ainsi la diffusion tissulaire du SGA.

La cystéine protéase SpeB est une protéase multifonctionnelle, historiquement, prise au départ pour une exotoxine pyrogénique. Elle est capable de se multiplier dans la salive, d'échapper au système immunitaire (par inhibition de l'opsonisation par clivage de IgG et en dégradant le facteur C3b) et de dégrader un peptide antimicrobien (la cathélicidine LL-37), de permettre la diffusion tissulaire en dégradant la matrice extracellulaire (fibronectine et vitronectine), ainsi que de dégrader le collagène en activant les métalloprotéases humaines. **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.** 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. **Plusieurs études ont montré une relation inverse entre les niveaux d'expression de SpeB et la sévérité des infections à SGA de sérotype M1T1.**

Toxines superantigéniques/ Exotoxines et superantigènes

Ces exotoxines ou superantigènes (Sags) sont au nombre de 12: SpeA, SpeC, SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, SSA, SMEZ. Elles sont responsables de la stimulation du système immunitaire. **Elles sont capables de former un lien entre le TCR du lymphocyte et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II de la cellule présentatrice d'antigène (CPA) sans que celui-ci ne présente aucun antigène microbien à sa surface.** Lors d'une infection, normalement, les lymphocytes activés sont uniquement ceux dont les TCR ont spécifiquement reconnu l'antigène étranger présenté par le CMH II de la CPA. Lorsque les superantigènes sont produits, tous les lymphocytes T sont activés de manière anarchique, sans reconnaissance spécifique. **Il en résulte une sécrétion massive et incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6, IL-2, INF γ).** Cet orage cytokinique désorganise le système immunitaire et permet la diffusion massive du SGA (Figure 5).

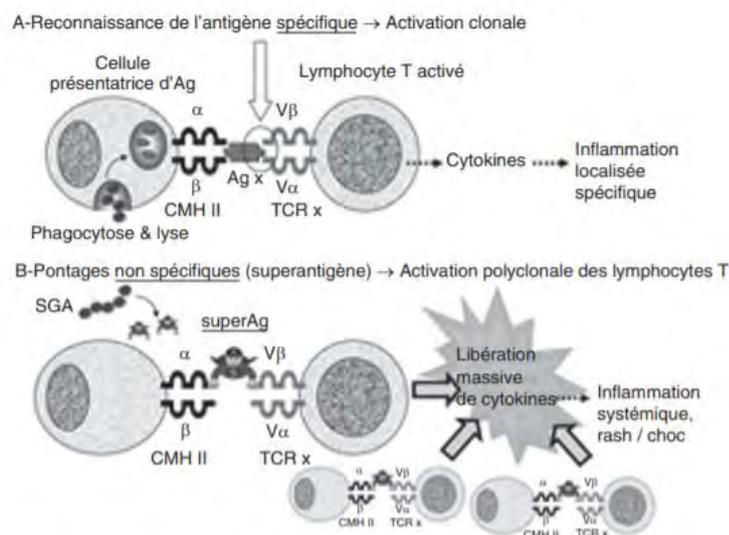


Figure 5. Mécanisme d'action des exotoxines avec le CMH classe II [3].

Lorsque le foyer infectieux est limité aux amygdales, dans le cadre d'une angine, la quantité de toxines superantigéniques produite est modérée et leur diffusion systémique entraîne une fièvre éruptive bénigne dont la forme classique est la scarlatine. Lors d'une infection invasive (le foyer infectieux est étendu), la production massive de toxines est responsable de choc et de défaillance multiviscérale associée au syndrome de choc Streptococcique (SCTS).

Il apparaît que la réponse à ces SAGs varie selon les patients [10]. Seul un faible nombre de patients infectés avec des souches capables d'initier un SCTS le développeront réellement. Ceci explique 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 ont été recherchés activement. Kotb et al,[10] ont proposé que les variations alléliques des antigènes de classe II du HLA (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. Une autre étude [11] 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 du patient, et d'échapper à l'immunité naturelle de l'hôte contre les SAgS.

1.4. Régulation de l'expression des gènes de virulence au cours des différents stades de l'infection

Les systèmes de régulation des gènes du SGA jouent un rôle majeur dans la transition entre infection bénigne, infection invasive et portage asymptomatique (*Figure 6*). Ces systèmes permettent à la bactérie d'activer les gènes de virulence les plus adaptés à l'environnement présent. Il a été montré que l'expression de la protéine d'adhésion F1 était augmentée dans un environnement riche en oxygène, comme à la surface de l'épithélium pharyngé ou cutané. Si la concentration en oxygène diminue et que celle de CO₂ augmente, condition pouvant correspondre à la pénétration de SGA dans les tissus sous-cutanés, une protéine régulatrice Mga va être activée et va favoriser la production de gènes de virulence ayant une action anti-phagocytaire, comme la protéine M. Une étude [3] a montré que dans les souches de portage asymptomatique, la protéine M était non exprimée. La protéine M étant à la fois un facteur de virulence et une cible importante de l'immunité acquise, on peut penser qu'en ne l'exprimant pas, le SGA peut essayer de s'intégrer dans la flore oropharyngée non pathogène.

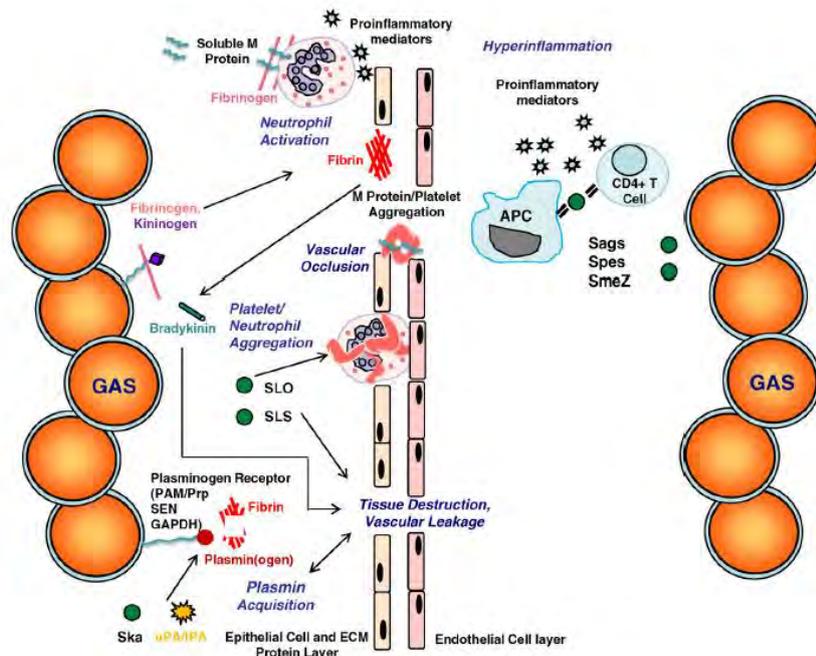


Figure 6. Les interactions entre les différents facteurs de virulence pour la destruction des tissus, l'évasion vasculaire et l'hyper-inflammation lors d'une infection à SGA [2].

L'activation du plasminogène est médiée par différents facteurs. La plasmine libérée contribue à la dégradation de la fibrine, à la destruction des tissus, et à la perméabilisation des vaisseaux. Les complexes solubles protéine M/fibrinogène se lient aux intégrines des polynucléaires neutrophiles et entraîne la libération des cytokines pro-inflammatoires. La protéine M joue aussi un rôle dans le processus de coagulation et dans l'agrégation plaquettaire. Les SLO et SLS sont impliquées dans l'apoptose des cellules, mais aussi dans l'agrégation plaquettaire. Les superantigènes entraînent une hyper stimulation du système immunitaire.

Il a été montré [3] que les souches d'origine pharyngée produisaient plus de protéase SpeB tandis que celles isolées de bactériémie produisaient plus de toxines superantigéniques SpeA, de streptolysine, de streptokinase, de streptodornase et de facteurs anti phagocytaires (capsule, ScpA et scpC).

Ainsi, le système de régulation CovS/R est composé d'un « senseur » (CovS) qui capte divers signaux de l'environnement (peptide antimicrobien LL-37, concentration en magnésium...) et d'un répresseur de gènes (CovR). Il permet une activation sélective des gènes de virulence les mieux adaptés à la situation de la bactérie : soit l'activation de facteurs de colonisation/diffusion tissulaire (SpeB), soit l'activation de gènes impliqués dans la lutte contre la phagocytose (capsule). La Figure 7 montre que lors d'un portage pharyngé asymptomatique ou à la phase initiale de l'infection (adhésion, colonisation), le système CovS/R régule négativement les facteurs de virulence, la protéase SpeB étant la principale synthétisée. En cas de mutation de la séquence codant CovR/S, ou en cas de signaux environnementaux particuliers, le système CovS/R n'effectue plus son rôle de répresseur, les facteurs de virulence sont synthétisés, la production de SpeB s'en trouve diminuée.

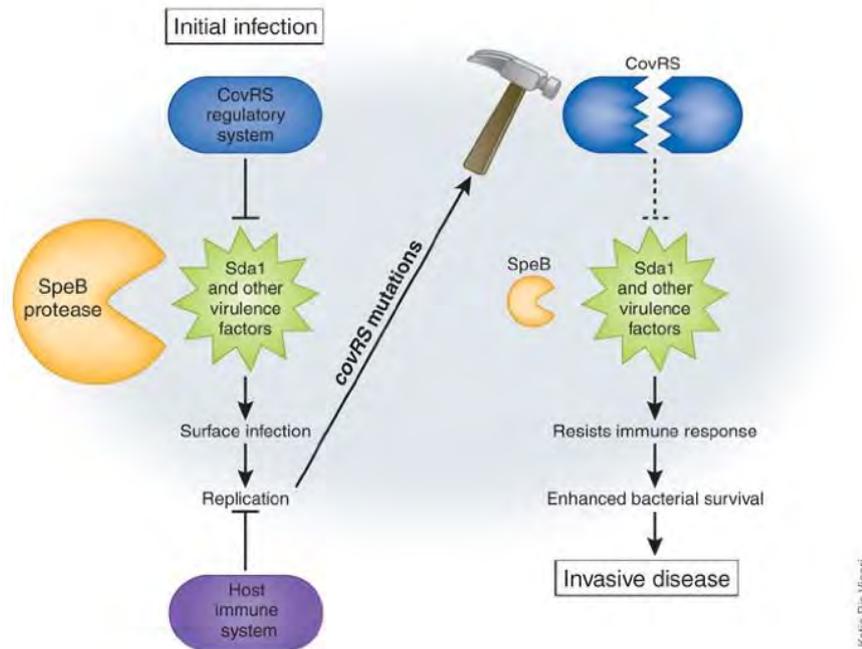


Figure 7. Rôle du système de régulation CovRS dans l'expression des gènes des différents facteurs de virulence du SGA [12].

1.5. Production de biofilm

La production de biofilm dans l'infection à SGA n'a été reconnue que récemment [13], notamment dans les infections ORL et de la peau. Les protéines jouant un rôle crucial dans le développement du biofilm sont : la protéine M, les pilis et speB.

Avant de pouvoir provoquer une infection, le SGA doit pouvoir pénétrer l'arbre supérieur respiratoire, qui est déjà colonisé par de nombreux germes de la flore oropharyngée. Le SGA peut former des biofilms « mixtes » avec d'espèces bactériennes du tractus respiratoire supérieur. Il a été démontré que *S. oralis*, colonisateur initial, formait la couche inférieure de ces biofilms et pouvait aider à la colonisation de souches peu productrices de biofilms telles que SGA M49.

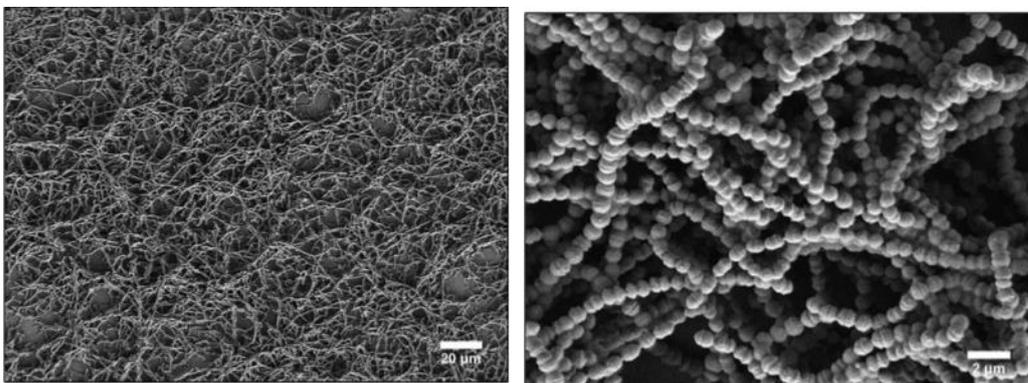


Figure 8. Biofilm de SGA vu à 2 grossissements différents en microscopie électronique [13] (Matysik & Kline, 2019)

La formation de biofilm par les souches de SGA est à considérer comme un facteur de virulence. Il a ainsi été montré que plus de 90% des souches de SGA sont capables de produire du biofilm et qu'un échec de traitement antibiotique chez des souches sensibles aux macrolides pouvait être dû à la formation de ce biofilm [14].

Il a été montré que la capsule joue un rôle important dans la formation de biofilm par les SGA [15], ainsi que la protéine M. Certains types *emm* rendraient la bactérie plus apte à former du biofilm, le type *emm6* en particulier. Cependant, aucune relation entre le type *emm*, la capacité à former du biofilm et la virulence n'ont pu être mis en évidence [14] [16] [17].

1.6. Clinique des infections à SGA

Le SGA est responsable de nombreuses et diverses pathologies, allant de l'impétigo bénin à la fasciite nécrosante. Le Tableau II montre les pathologies associées au SGA [2], classées en pathologies bénignes, invasives et séquellaires. Nous allons les détailler par la suite.

Tableau II. Infections à SGA : épidémiologie et clinique d'après [2].

Pathologies	Signes et/ou symptômes	Incidence globale	Génotypes <i>emm</i> associés
Superficielles			
Pharyngite	mal de gorge, fièvre, malaise	600 millions / an	1, 3, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 24
Scarlatine	exanthème diffus rouge, langue framboisée, angine érythémateuse		
Impetigo	érosion suintante puis crouteuse mélicériques	111 millions	33, 41, 42, 52, 53, 70
Séquelles			
Rhumatisme articulaire aigu	polyarthrite migratrice, nodosités sous cutanées, érythème marginé	471 000 / an	1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27 29, 30, 32, 41
Pathologie cardiaque	régurgitation mitral et/ou aortique avec possible rétrécissement	15,6 millions - 19,6 millions	
Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique	oedèmes, hypertension artérielle	470 000 / an	1, 4, 12 ,49, 55, 57, 60
Invasives			
Bactériémie	fièvre élevée, nausées, vomissements	660 000 cas et 160 000 décès / an	
Infections puerpérales	fièvre, frissons douleur abdominale en post-partum		28
Celulite	collection érythémateuse inflammatoire douloureuse		
Fasciite nécrosante	fièvre, vomissements, lésions cutanées nécrosantes douloureuses, diarrhées		1, 3, 28
SCTS	fièvre élevée, hypotension artérielle, défaillance multi-viscérale		1, 3

Définition d'une infection invasive, d'après les recommandations du CSHPF 2005 [18]

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, dermohypodermite nécrosante DHN), sans isolement bactériologique et sans autre cause retrouvée.

1.6.1. Syndrome de choc toxique streptococcique

La définition est la suivante : « isolement de SGA dans un foyer normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural) associé une hypotension artérielle ET au moins 2 des troubles suivants : atteinte rénale (créatinine plus de deux fois la limite supérieure pour l'âge), coagulopathie ou signes de coagulopathie intravasculaire disséminée, atteinte hépatique (ASAT et/ou ALAT supérieures à deux fois la normale, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (infiltrats pulmonaires et hypoxémie sans insuffisance cardiaque ou œdème généralisé), éruption érythémateuse généralisée parfois accompagnée d'une desquamation, nécrose des tissus mous sous forme de fasciite nécrosante, de myosite ou de gangrène ». [19]

1.6.2. Bactériémie isolée

C'est l'isolement du SGA dans une hémoculture sans foyer infectieux associé retrouvé.

1.6.3. Purpura fulminans (PF)

Pathologie très rare du SGA, elle a cependant été décrite dans la littérature associée au SGA [20]. Le purpura fulminans est défini comme l'association d'un sepsis sévère, d'une coagulation vasculaire disséminée et de lésions purpuriques (ne s'effaçant pas à la vitropression).

Il y a 3 formes de PF : **néonatal** (causé par un déficit congénital en protéine C), **idiopathique** (auto-anticorps anti-protéine C et protéine S, dans les 7 à 10 jours post-varicelle ou infections à streptocoques), **infectieux aigu** (associés aux bactériémies classiquement à *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*...). La littérature a retrouvé également des PF associés au SGA en syndrome infectieux aigu (13 cas). Dans le cas rapporté d'un enfant de 3 ans [20] les symptômes majeurs étaient la coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) et les symptômes de choc associés aux lésions nécrotiques. Le traitement a consisté en de nombreuses chirurgies de débridement associées à un traitement antibiotique par pénicilline G et s'est malheureusement terminée avec une amputation du troisième métatarsien distal gauche.

Les auteurs émettent l'hypothèse que le PF observé avec cette souche SGA est lié à la vulnérabilité des petits vaisseaux. La virulence de cette souche SGA emm12 se trouverait davantage dans le pouvoir de produire un collapsus circulatoire et une coagulopathie intravasculaire disséminée que dans le caractère invasif de la souche. L'anatomo-pathologie a montré initialement des lésions ischémiques des tissus sous cutanés et des muscles excisés, et l'absence de nécrose des fascias et de nécrose musculaire. Les auteurs parlent de l'insuffisance de délivrance de l'antibiothérapie dans les tissus plus que la résistance de la souche aux antibiotiques. Cependant, l'antibiogramme de cette souche n'est pas explicité dans l'article.

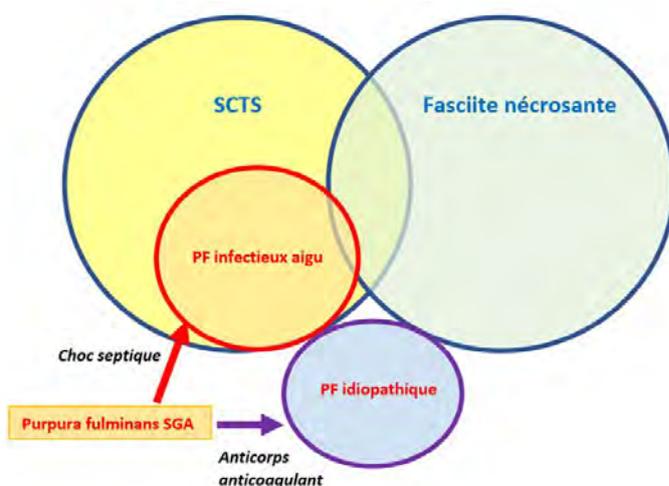


Figure 9. Place de l'entité purpura fulminans avec la fasciite nécrosante et le SCTS dans les infections invasives sévères à SGA [20].

1.6.4. Infections de la peau et des tissus mous

La peau est constituée de la couche superficielle à la couche la plus profonde de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme puis enfin des muscles. La Figure 10 représente les différents constituants de chaque couche et le niveau d'atteinte en fonction du type d'infection de la peau et des tissus mous.

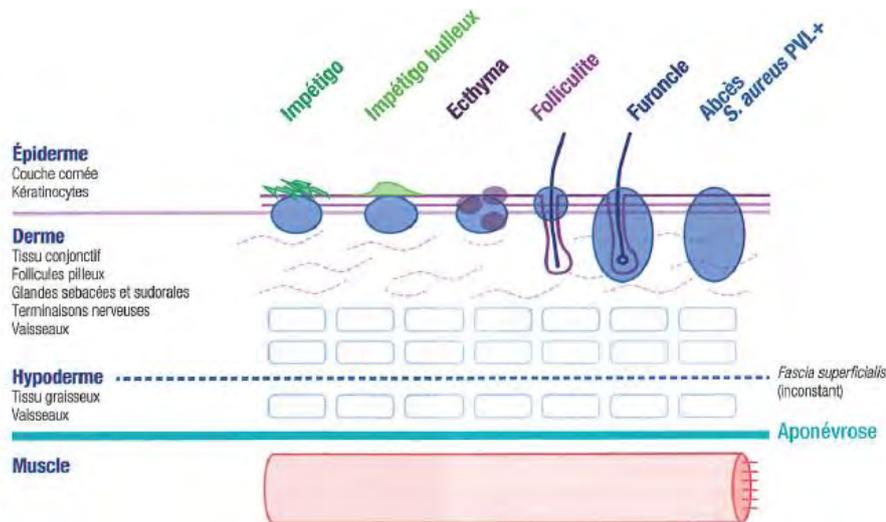


Figure 10. Niveau d'atteinte en fonction de la pathologie [21].

Parmi les infections superficielles, on distingue :

(à noter que ces infections superficielles sont en grande partie dues à *S. aureus*)

Impétigo

L'impétigo est une dermoépidermite superficielle, [22] plus fréquente chez l'enfant. Il est contagieux avec possibilité d'auto-inoculation et de petites épidémies familiales ou au sein de collectivités (crèches, écoles...). Il n'y a pas de fièvre et l'état général est conservé. Dans la forme classique, la lésion est une érosion suintante puis croûteuse à extension centrifuge, de couleur jaunâtre (« croûtes mélicériques »). Chez l'enfant, la localisation la plus classique est le pourtour de la bouche mais toutes les autres parties du corps peuvent être touchées. Le regroupement de multiples lésions peut aboutir à des placards à contours circinés. Une adénopathie satellite peut être associée. Les autres formes cliniques sont l'impétigo bulleux avec aspect de bulle superficielle sur fond érythémateux, l'impétiginisation (infection d'une dermatose prurigineuse préexistante comme la varicelle, la gale, une pédiculose...), l'ecthyma qui est un impétigo creusant nécrotique réalisant une ulcération profonde dans le derme. L'ecthyma est retrouvé dans la population adulte plutôt chez des patients diabétiques, alcooliques et/ou présentant une mauvaise hygiène, avec

une localisation aux membres inférieurs. Le diagnostic est clinique, il n'y a donc pas besoin de faire des prélèvements. Le traitement repose sur des mesures d'hygiène, l'application locale d'eau savonneuse et de solutions antiseptiques, de topique antibiotique (acide fusidique). L'antibiothérapie par voie générale est réservée aux formes graves : amoxicilline-acide clavulanique 80mg/kg/j chez l'enfant pour une durée de 7 jours. Il faut noter que l'impétigo est également une infection à *Staphylocoque aureus*. L'impétigo est une infection à SGA et à *S. aureus*, actuellement, la fréquence du *S. aureus* a augmenté ces dernières années dans l'impétigo et tend à dépasser le SGA

Abcès

L'abcès se présente sous la forme d'un placard érythémateux très inflammatoire et douloureux, qui évolue en collection. Les signes associés sont une hyperthermie, une lymphangite, des adénopathies satellites et dans les formes graves, une altération de l'état général. L'analyse bactériologique du pus est indispensable par ponction de l'abcès. Le traitement est chirurgical avec incision et drainage de l'abcès. En cas de facteurs de risque (zone inflammatoire péri-lésionnelle supérieure à 5 cm, lésions secondaires à distance, sujet immunodéprimé, atteinte d'une zone à risque comme la face), il sera proposé une antibiothérapie systémique par clindamycine per os ou IV ou pristinaamycine ou oxacilline ou cloxacilline IV ou Céfazoline IV pour une durée de 5 jours. On retrouve également des abcès à *S. aureus*.

Parmi les infections profondes, essentiellement dues au SGA (part minime de *S. aureus*, contrairement aux infections superficielles), on peut répertorier :

Erysipèle

L'érysipèle ou dermohypodermite aigue bactérienne est une infection touchant le derme et l'hypoderme, localisée, non nécrosante. L'incidence est estimée à 10-100 cas/ 100 000 habitants/an. Les symptômes cliniques associent des signes généraux (fièvre élevée, frissons), à début brutal et des signes locaux, typiquement un placard inflammatoire érythémateux circonscrit, avec bourrelet périphérique, parfois douloureux et chaud, sans suppuration. Une adénopathie satellite sensible et une lymphangite peuvent être associées. Il peut s'y associer des bulles et un purpura (ecchymotique ou pétéchiol) dans les formes très inflammatoires ou sur lymphœdème préexistant, résultant de l'intensité de l'œdème dermique mais sans nécrose cutanée.

L'érysipèle est localisé aux membres inférieurs dans 90% des cas où il réalise un tableau de grosse jambe rouge aigue fébrile unilatérale. Certains facteurs de risque ont été identifiés : lymphœdème chronique, insuffisance veineuse, obésité. Une porte d'entrée (intertrigo inter-orteils, ulcère de jambe, plaie traumatique) est habituellement associée. L'érysipèle de la face représente 5 à 10% des cas. Il forme alors une plaque érythémateuse, œdémateuse et inflammatoire de la face, bien limitée en périphérie par un bourrelet. Le membre supérieur peut aussi être atteint. Ces 3 topographies ont été retrouvées dans notre travail.

L'érysipèle est caractérisé par la faible densité bactérienne présente dans la lésion. Le diagnostic est clinique, d'autant plus qu'un prélèvement retrouvera difficilement le germe. L'évolution est favorable en 8 à 10 jours sous traitement antibiotique bien conduit, l'apyrexie s'obtient en général dans les 72 heures. L'amélioration des signes locaux est plus tardive et met quelques jours à se manifester. Les complications sont la bactériémie, et plus fréquemment la récurrence. Le traitement antibiotique actuel recommandé est l'amoxicilline à la dose de 50mg/kg/j en 3 prises chez l'adulte, par voie intraveineuse si hospitalisation, per os si le traitement est ambulatoire. L'obtention de l'apyrexie autorise le passage de l'antibiothérapie à une forme orale de 3 à 5 g/jour en 3 prises quotidiennes, pour une durée totale de traitement de 7 jours. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, les alternatives possibles sont la pristinamycine, la clindamycine, le linézolide, la daptomycine ou un glycopeptide. Il est nécessaire de prendre en charge les facteurs favorisants (insuffisance veino-lymphatique) pour éviter les récurrences.

Fasciite nécrosante (Dermohypodermite bactérienne nécrosante)

La fasciite nécrosante ou dermohypodermite bactérienne nécrosante est une nécrose de l'hypoderme, des aponévroses superficielles ou profondes sous-jacentes puis secondairement du derme.

Les symptômes cliniques sont initialement identiques à l'érysipèle mais très rapidement s'y associent des signes de sepsis grave et une nécrose cutanée. La douleur est généralement intense. La nécrose cutanée peut être limitée à quelques taches cyaniques, froides hyperesthésiques. Elle peut aussi être étendue, en placards nécrotiques bien limités, en carte de géographie. On retrouve en règle générale toujours un état de sepsis grave, et souvent une hémoculture va aider à identifier le germe et permettre d'avoir la sensibilité de l'antibiogramme. Les formes topographiques sont variables mais la localisation aux membres inférieurs est la plus fréquente. Les autres formes sont les formes cervico-faciales et exposent au risque de médiastinite, les formes thoraco-abdominales et les formes périnéales (gangrène de Fournier). L'évolution est

gravissime, la fasciite nécrosante est une urgence médico-chirurgicale absolue. Le diagnostic est clinique, cependant des prélèvements microbiologiques (locaux et hémocultures) peuvent être réalisés afin d'obtenir la souche (typage des toxines et antibiogramme). L'imagerie peut montrer des anomalies de densité ou de signal de la graisse sous-cutanée, de l'aponévrose superficielle et des muscles, d'abcès ou de collection ; mais elle ne doit pas retarder la prise en charge médico-chirurgicale. Les complications de la fasciite nécrosante sont le choc septique, le décès et l'amputation des zones atteintes.

Le pronostic vital est en jeu, le traitement repose sur l'admission en unité de réanimation, la chirurgie en urgence de l'excision totale des tissus nécrosés, et la mise en place d'une antibiothérapie en urgence. Cette dernière repose habituellement sur l'association amoxicilline-acide clavulanique et clindamycine (qui a un effet anti-toxinique en limitant la production des exotoxines du SGA par inhibition du ribosome bactérien). A noter cependant que 20-30% des souches de SGA sont résistantes aux macrolides ; l'effet anti-toxinique de la clindamycine ne fonctionne pas dans ce cas-là. En tant qu'anti-toxinique, le linézolide peut être une bonne alternative, en particulier dans les cas graves. La durée totale du traitement antibiotique est de 15 à 21 jours. En cas de choc réfractaire, des Immunoglobulines polyvalentes sont recommandées. Le traitement par oxygénothérapie hyperbare est recommandé d'après les recommandations de l'HAS de 2007, mais ne doit pas retarder non plus la prise en charge chirurgicale.[23]

La fasciite nécrosante a un taux de mortalité stable depuis quelques années d'environ 24 % aux Etats-Unis [24], à 20,9% à Taiwan [25]. Les facteurs de risque de mortalité dans la fasciite nécrosante à SGA sont l'âge de plus de 65 ans, la présence de comorbidités cardio-vasculaires, la présence d'un SCTS, l'atteinte du tissu musculaire, un nombre inférieur à 3 chirurgies de débridement. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un facteur favorisant [26].

La Figure 11 reprend les différentes zones touchées en fonction du type d'atteinte (DHBNN ou DHBN).

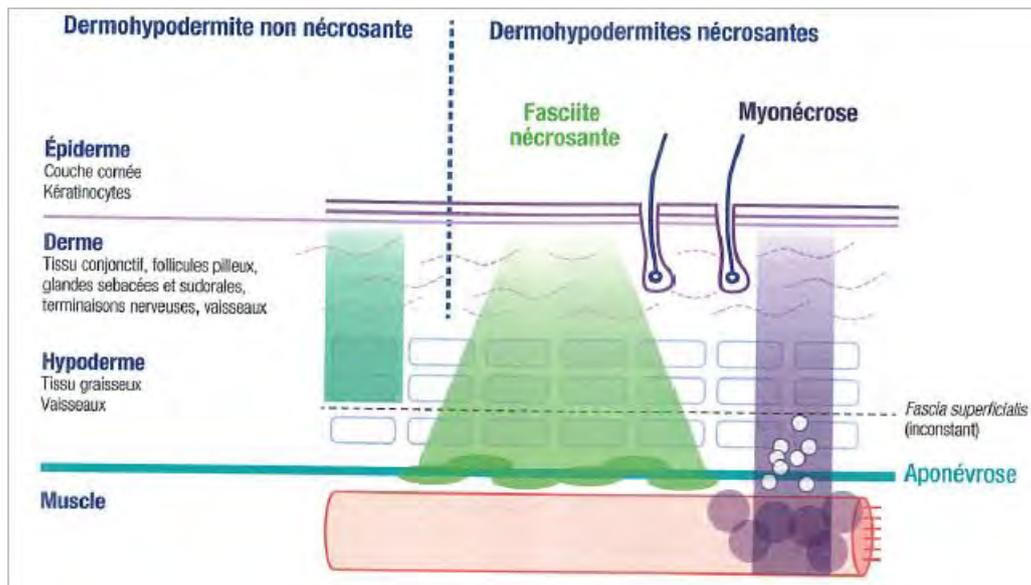


Figure 11. Schéma des couches cutanées et des infections profondes de la peau et des tissus mous [22].

1.6.5. Infections ORL

Ce sont principalement des pharyngites et angines érythémateuses et érythématopultacées.

Environ 8 à 9 millions d'angines sont diagnostiquées en France chaque année dont 80% sont érythémateuses et érythématopultacées. Le SGA est responsable de 10 à 40% de l'ensemble des angines, et le premier germe retrouvé lors d'une angine bactérienne. Les facteurs de risque d'angine sont l'âge entre 5 et 15 ans et la mauvaise hygiène bucco-dentaire. Le risque d'angine est très faible avant l'âge de 3 ans et exceptionnel après l'âge de 45 ans.

Une pharyngite est une inflammation de l'oropharynx, des piliers antérieurs jusqu'à la paroi postérieure comprise. L'angine est définie par l'inflammation ou l'infection touchant les amygdales. Cliniquement, la pharyngite montre un oropharynx inflammatoire et l'angine montre des amygdales augmentées de volume et érythémateuses. L'angine érythématopultacée montre une muqueuse inflammatoire avec des amygdales recouvertes d'un enduit blanchâtre punctiforme, facile à décoller. La palpation cervicale retrouve des adénopathies douloureuses. Les complications sont de deux types : complications suppurées locorégionales, toxiques et post-streptococcique. Le diagnostic d'angine à SGA est important à faire, car il existe un traitement antibiotique spécifique, et il existe un risque de complications post-streptococcique si l'infection est mal soignée. Il est difficile, voire impossible de déterminer l'origine virale ou bactérienne d'une angine sur les seuls éléments cliniques. Cette difficulté clinique de discriminer les infections bactériennes des infections virales justifie l'utilisation de test de diagnostic rapide (TDR) du SGA

pour toute angine ou pharyngite érythémateuse ou érythématopultacée chez l'enfant de plus de 3 ans et chez l'adulte avec score de Mc Isaac > ou égal à 2.

Tableau III : Score de Mac Isaac pour le diagnostic d'angine à SGA. [22]

T25-1 : Score de Mac Isaac	
Critères composant le score de Mac Isaac	Nombre de points attribués
Fièvre > 38°C	1
Absence de toux	1
Adénopathies cervicales sensibles	1
Atteinte amygdalienne (augmentation de volume, exsudat)	1
Age : 15-44 ans	0
≥ 45 ans	-1

Ces tests réalisables en une dizaine de minutes permettent de mettre en évidence la présence de l'antigène de paroi (polyoside C). La sensibilité est de 90% et la spécificité de 95%. Ces tests sont fournis gratuitement par L'Assurance Maladie et ont contribué à diminuer la prescription d'antibiotiques en médecine de ville. Le traitement antibiotique en première intention repose sur de l'amoxicilline per os, 50mg/kg/j chez l'enfant (2 grammes par jour chez l'adulte) en 2 prises pendant 6 jours (Figure 12).

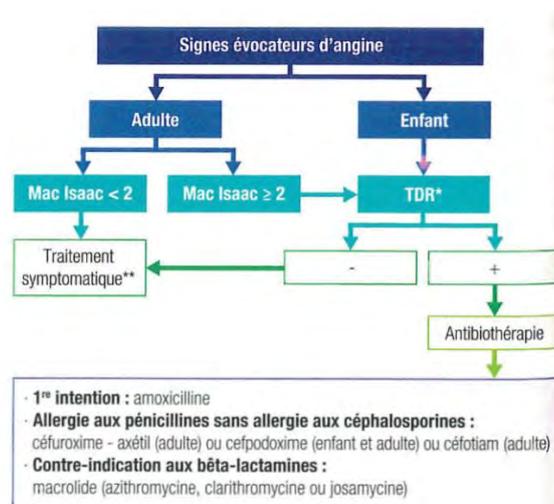


Figure 12. Algorithme de prise en charge d'une angine bactérienne chez l'adulte et l'enfant [22]

Les complications toxiques sont la scarlatine et le SCTS (décrit plus haut). La scarlatine est caractérisée par la présence d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée à SGA et « à pouls trop rapide et qui vomit ». Le début des symptômes est brutal avec apparition d'une fièvre élevée (>39°C), frissons, douleurs pharyngées intenses, douleurs abdominales et vomissements. En 24 à 48 heures, apparaît un exanthème associé à un énanthème : l'exanthème est localisé initialement au niveau du thorax et de la racine des membres et s'étend sur le tronc et les membres jusqu'aux extrémités, en respectant les paumes et les plantes. C'est un érythème diffus,

en nappe, sans intervalle de peau saine. Le visage a un aspect « souffleté » et la région péri-buccal est respectée. L'exanthème desquame classiquement entre le 8^{ème} et le 30^{ème} jour. L'énanthème concerne la langue, qui est d'abord saburrale puis desquame de la périphérie vers le centre réalisant le V lingual. Elle est framboisée vers le 6^{ème} jour, et redevient normale vers le 14^{ème} jour. Le diagnostic de scarlatine est clinique. Le traitement est celui de l'angine à SGA.

Les complications suppurées locorégionales sont le phlegmon péri-amygdalien (associant une fièvre élevée, une odynophagie, otalgie, trismus, tuméfaction du voile du palais avec œdème et refoulement de la luette), l'abcès rétro-pharyngé (qui associe fièvre, dysphagie douloureuse et dyspnée), l'adénophlegmon (qui associe douleurs cervicales lancinantes avec torticolis fébrile et altération de l'état général), cellulite cervicale et médiastinite (rares, liées à une extension de l'infection aux parties molles du cou voire au médiastin. Son traitement associe antibiothérapie et drainage chirurgical).

1.6.6. Les complications post-streptococciques

La première et la plus ancienne complication décrite est le **RAA (Rhumatisme Articulaire Aigu)**. Le traitement antibiotique des angines streptococciques et l'amélioration de la qualité de vie ont permis une diminution importante de sa fréquence dans les pays industrialisés puisqu'on en dénombre actuellement moins de 10 cas par an en France métropolitaine. Le risque de développer un RAA après une angine à SGA non traitée n'existe qu'entre 4 et 25 ans, et est de 1 à 3%. Les facteurs de risque de développer un RAA sont : antécédents multiples d'angines à SGA, séjour en pays d'endémie, facteurs environnementaux (promiscuité, mauvaises conditions sanitaires et d'hygiène).

La forme classique de RAA associe :

- **Atteinte articulaire** avec une polyarthrite migratrice. Les poussées inflammatoires s'accompagnent de fièvre.
- **Atteinte cardiaque** : présente dans 60 à 70% des cas, elle fait la gravité de cette pathologie. Elle peut provoquer une atteinte endocardique avec rétrécissement mitral, une atteinte myocardique avec insuffisance cardiaque, une atteinte péricardique.
- **Signes cutanés** : nodosités sous-cutanées de Meynet siégeant aux faces d'extension des grosses articulations, érythème marginé au niveau du tronc et de la racine des membres.

Dans les pays émergents, le RAA est endémique et reste l'une des principales causes de cardiopathie pédiatrique. Au niveau mondial, la prévalence de l'atteinte cardiaque dans le cadre

du RAA est estimée à plus de 15,6 millions de cas avec 282 000 nouveaux cas et 233 000 décès chaque année [27].

Enfin, la **glomérulonéphrite aigue post-streptococcique** a une incidence de 150 à 200 cas par an en France. Elle survient 10 jours à 3 semaines après l'infection streptococcique initiale qui est plus souvent cutanée que pharyngée. Le tableau associe fièvre, douleurs abdominales, œdèmes au niveau des paupières, de la face et des membres inférieurs, une hypertension artérielle.

1.6.7. Infections ostéoarticulaires

Le SGA est responsable d'infections ostéoarticulaires à type d'arthrite septique, d'infection sur matériel, de spondylodiscite. Il est retrouvé dans 20% des cas dans les arthrites septiques, le principal agent infectieux étant *S. aureus*. Il est retrouvé dans 20% des cas dans les spondylodiscites. Une étude en Allemagne [55] rapportait que l'arthrite septique à SGA était associée de manière significative au génotype *emm28*.

1.7. Sensibilité aux antibiotiques

Le SGA est naturellement sensible aux bêta-lactamines, aux glycopeptides, à la rifampicine, aux MLS (macrolides, lincosamides, streptogramine). Il est naturellement résistant aux quinolones de première génération, à l'aztréonam, à la colistine. Il a une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides, par l'imperméabilité de la membrane cytoplasmique (une synergie est possible s'il est associé aux β -lactamines ou aux glycopeptides). La résistance acquise de haut niveau enzymatique est recherchée avec la gentamycine (diamètre inférieur à 17 mm ou CMI > 256 mg/L). Dans ce cas, l'association avec une bêta-lactamine ou un glycopeptide sera inefficace.

1.7.1. Bêta-lactamines

La sensibilité aux bêta-lactamines se déduit de la sensibilité à la pénicilline G d'après les recommandations du CASFM, mais il n'a jamais été rapporté de résistance aux bêta-lactamines par le SGA. Une « résistance » impose de vérifier l'identification de l'espèce retrouvée. Il n'y a donc aucun intérêt à utiliser des inhibiteurs de bêta-lactamases avec le SGA.

1.7.2. Macrolides-lincosamides-streptogramines

La résistance aux macrolides et apparentés pose un problème thérapeutique pour le traitement des infections non invasives à SGA pour lesquels ils constituent une alternative en cas d'allergie aux bêta-lactamines, ainsi que pour le traitement des infections invasives sévères nécessitant l'association bêta-lactamines-clindamycine.

Rappel du mécanisme d'action des MLS : Les MLS se fixent au niveau de l'ARN ribosomal 23s de la sous unité 50s du ribosome. Les différents sites de fixation sont très proches les uns des autres, il en résulte une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique par blocage de la translocation ou des transferts peptidiques.

La résistance aux macrolides et lincosamides se fait par deux voies : **modification de la cible du ribosome par méthylation et efflux actif**. Le mécanisme par méthylation ribosomale a d'abord été découvert dans les années 1956, au moment de l'apparition de l'érythromycine, chez les staphylocoques. Les premières souches isolées de résistance à l'érythromycine aux Streptocoques ont été reportées au Royaume Uni en 1959, puis en Amérique du Nord en 1967 [28].

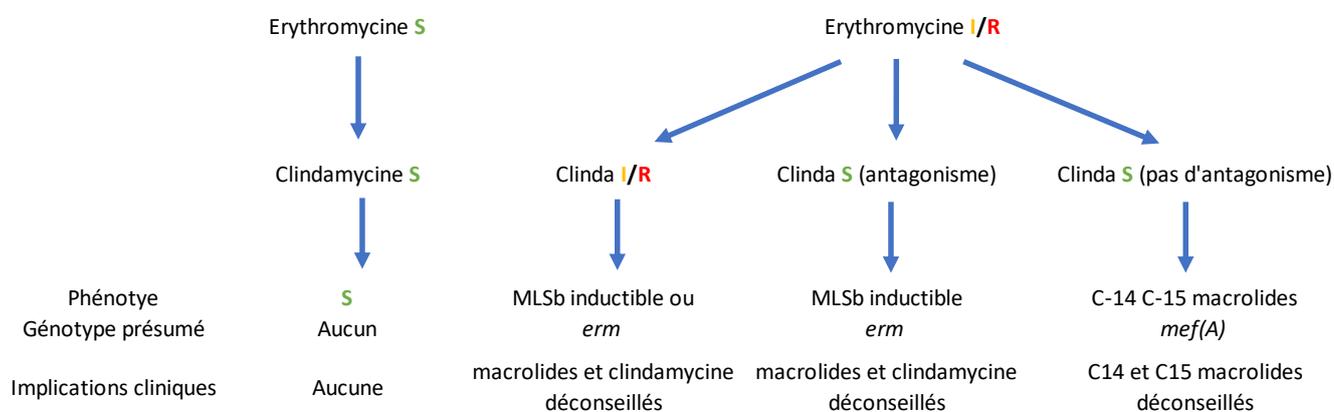


Figure 13. Détection des résistances aux macrolides et lincosamides chez le streptocoque : phénotypes et génotypes, d'après [28].

- **Modification de la cible ribosomale** : Ce mécanisme est lié aux gènes *ermA* et *ermB* codant une ARN méthylase plasmidique responsable de la méthylation de la cible des macrolides, l'adénine en position 2058 de l'ARN 23S de la sous unité 50S du ribosome. Il s'en suit une diminution de l'affinité des MLS pour le ribosome. Le gène *ermA* est le plus souvent inducible, le gène *ermB* est d'expression constitutive. Le gène *ermA* donne le phénotype MLSb inducible. Le gène *ermB* donne le phénotype MLSb constitutif.

Pour distinguer ces deux catégories de résistance acquise, on se sert du D-test : on recherche s'il y a un antagonisme érythromycine-clindamycine. S'il est observé, le phénotype est MLSb inducible, et la clindamycine ne doit pas être utilisée. S'il n'est pas observé, c'est un phénotype M (voir le mécanisme d'efflux actif). En pratique, lors d'un phénotype MLSB constitutif, l'érythromycine sera résistante, et la clindamycine trouvée « initialement sensible » peut devenir résistante par induction, donc on ne doit pas l'utiliser. Dans le phénotype MLSb constitutif, érythromycine et clindamycine sont résistantes.

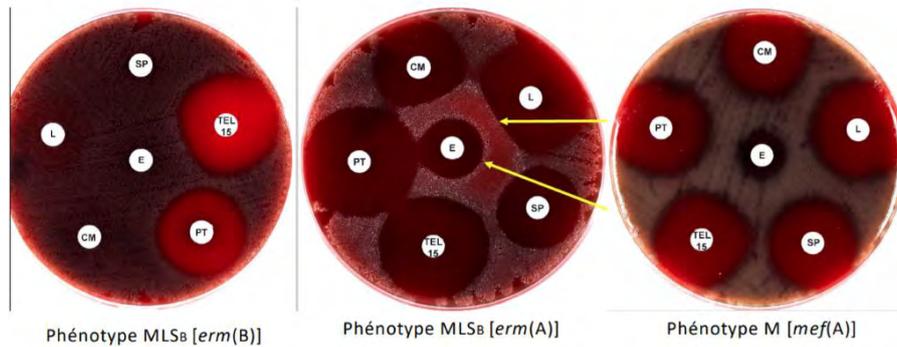


Figure 14. Photos des différents phénotypes possibles lors d'une résistance à l'érythromycine.

Tableau IV. Résistances observées en fonction des phénotypes.

	Erythromycine	Lincomycine Clindamycine	SGA	SGB	SGA+SGB
Sauvage	S	S	S	S	S
MLSB inducible	R	S	S	S	S
MLSB constitutif	R	R	S	R	S

- **Mécanisme d'efflux d'actif** : L'hyperpression de la pompe Mef(A) portée par le gène *mefA* confère une résistance de bas niveau uniquement aux macrolides à 14 et 15 atomes (érythromycine et clarithromycine). Il s'agit du phénotype M. La clindamycine est utilisable.

1.7.3. Tétracycline

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique. Les deux mécanismes de résistance sont la protection de la cible ribosomale codée par les gènes *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(S)* et de l'efflux codé par *tet(L)* et *tet(K)*.

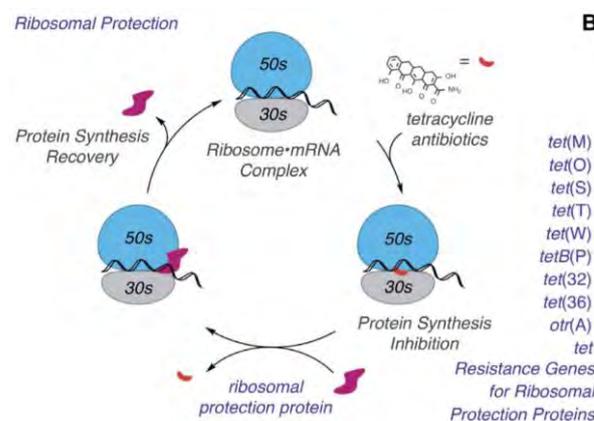


Figure 15. Mécanisme de résistance à la tétracycline : protection de la cible ribosomale par les gènes *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(S)* principalement, d'après (Markley et Wencewicz) [29].

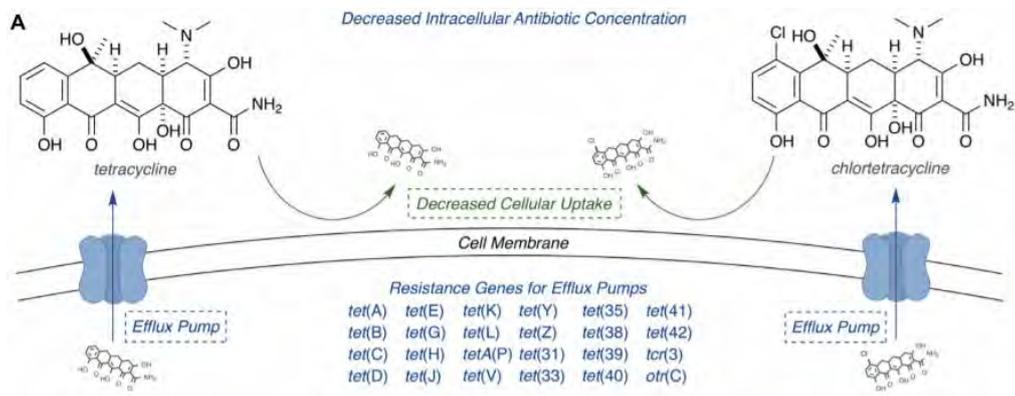


Figure 16. Mécanisme de résistance à la tétracycline : efflux actif codé par les gènes *tet(L)* et *tet(K)* principalement [29].

NB : Au CNR, une recherche de gènes de résistance est réalisée par PCR multiplex pour l'ensemble des souches de streptocoques présentant phénotypiquement une résistance à la tétracycline.

II. *Streptococcus dysgalactiae*

Considéré comme non pathogène pendant de longues années, le SDSE est maintenant reconnu comme un agent pathogène important [30]. Le spectre clinique des pathologies causées par le SDSE ressemble étroitement à celle du SGA, incluant des séquelles post-streptococciques. Le SDSE a émergé dans les années 1980.

2.1. Caractères bactériologiques

Streptococcus dysgalactiae est habituellement classé, comme *S. pyogenes*, dans le groupe des streptocoques bêta-hémolytiques. En réalité, cette espèce comprend deux sous-espèces : *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (SDSG) et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE). La première comprend les souches α -hémolytiques du groupe C d'origine animale et la 2^{ème} comprend les souches β -hémolytiques des groupes C, G ou A d'origine humaine ou animale. C'est donc uniquement le SDSE qui est retrouvé en pathologie humaine. Ces deux sous-espèces se distinguent entre elles par leurs caractères biochimiques.

Le test PYR est négatif, ce qui permet de les distinguer rapidement du *S. pyogenes*. SDSE est phylogénétiquement très proche de *S. pyogenes*. Le SDSE se présente sous forme de grosses colonies grisâtres de plus de 0,5 millimètres de diamètre, entourés d'une large hémolyse bêta sur gélose. Son identification repose sur la spectrophotométrie au MALDI-TOF (qui ne fait cependant pas la différence entre les différentes sous-espèces de *S. dysgalactiae*) (Figure 17).

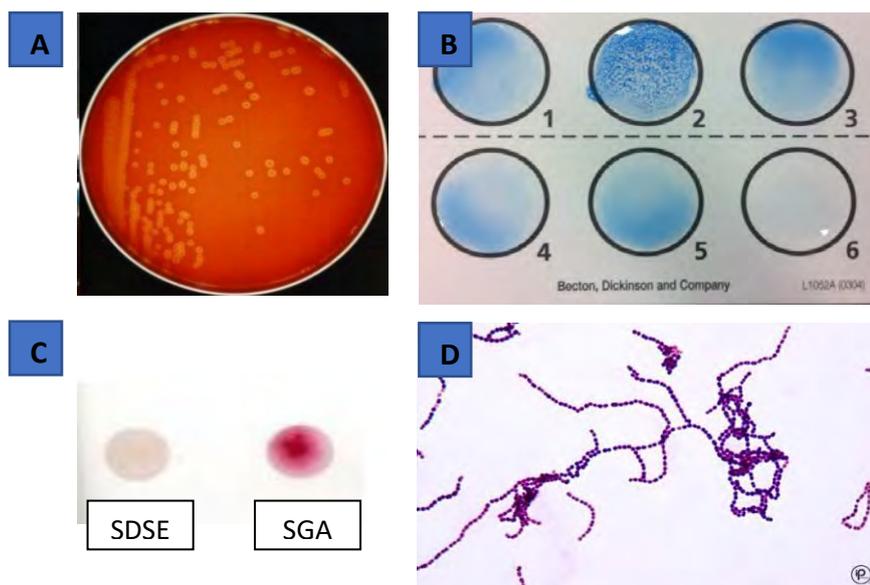


Figure 17. Caractères culturels et d'identification de *Streptococcus dysgalactiae*.

A : Colonies bêta-hémolytiques sur gélose au sang ; B : agglutination en G (1 A, 2 C, 3 G, 4 B, 5 témoin) ; C : test PYR négatif ; D : aspect à la coloration de Gram des colonies (cocci à Gram positif en chaînettes).

2.2. Physiopathologie

Son réservoir naturel est constitué par la peau, l'oropharynx, le tractus gastro-intestinal [31], l'appareil urinaire ainsi que l'appareil génital féminin. Les sites de colonisation servent de principaux réservoirs pour la transmission. La transmission se fait par contact rapproché de personne à personne. Le SDSE peut provoquer des épidémies communautaires et à l'hôpital [30].

Adhésion : L'adhésion aux composants de la membrane basale favorise la colonisation de l'épithélium endommagé et facilite l'invasion des bactéries dans la circulation sanguine [32]. Des protéines liant la fibronectine (FnA, FnB, FnC et GfA) décrites chez SDSE par Lindgren *et al.* [32] sont capables d'adhérer aux fibroblastes cutanés. Outre l'interaction avec la fibronectine et le plasminogène, SDSE se lie spécifiquement à la protéine S vitronectine. Un autre composant majeur de la membrane basale du SDSE est une glycoprotéine, la laminine, codée par le gène *lmb*. [33]. Cette protéine permet l'adhésion entre le SDSE et la laminine humaine.

2.3. Facteurs de virulence

SDSE peut être à l'origine d'infections non invasives bénignes ou d'infections invasives graves, associées ou non à un SCTS. Il existe de multiples facteurs de virulence dont un certain nombre résulte de transferts horizontaux de gènes entre SDSE et *S. pyogenes*. Comme *S. pyogenes*, SDSE a une protéine M de surface, des toxines et des superantigènes (Tableau V).

Tableau V : Protéines retrouvées chez SDSE et SGA, d'après [30].

	SGA	SDSE
Fibronectine	x	x
Plasminogène	x	x
Protéine S (vitronectine)	x	x
Streptolysine O	x	x
Streptolysine S	x	x
Superantigènes (SpeA, SpeC, SpeG, SSA, Smez)	x	x
Protéine M	x	x
Capsule	x	x
Streptokinase	x	x
C5a peptidase	x	x

Toxines : Le gène *slo*, codant pour la streptolysine O est presque identique à celle de SGA [34]. La streptolysine S est également présente. Les gènes des superantigènes *speA*, *speC*, *speM*, *ssa* et *smeZ* sont également retrouvés chez le SDSE et sont très proches de celles du SGA [34]. Le gène *speG* partage 57% de séquence homologue avec *speG* du SGA.

La fraction du complément C5a, dont le rôle est de recruter les polynucléaires neutrophiles au niveau du site de fixation, peut également être détruite par une endopeptidase de surface streptococcique.

Protéine M : Aussi présente chez le SDSE, elle va donner des génotypes *stG*. Le gène *emm*, codant la protéine M, montre un polymorphisme similaire à celui observée chez le SGA ; et les mêmes techniques d'études peuvent être appliquées. Plus de 30 types *emm* ont été décrits chez les SDSE à ce jour. La prévalence des types *emm* varie selon les pays. En France et aux Etats Unis, le type le plus prévalent est *stG6* ([58] ; [35]), à Taïwan il s'agit du *stG485* [36], alors qu'au Japon, le plus fréquemment retrouvé est le *stG6792* [37]. Dans une étude sur les chocs toxiques streptococciques liés à des infections invasives à SDSE, Ikebe et al.,[38] ont retrouvé un lien infections invasives/type *emm*, avec 3 types principaux : *stG6792* (27,1% des infections invasives et 34,7% des SCTS), *stG485* (13,3% et 13,3%), et *stG245* (10,7% et 10,4%).

Dans l'étude de Rantala *et al.* [39] sur les bactériémies à SDSE isolées entre 1995 et 2004 en Finlande, on retrouve que les génotypes *emm* les plus fréquents sont : *stG480*, *stG6*, *stG 485* (Figure 18). Dans cette étude, ils montrent que les génotypes *emm* majoritaires (c'est-à-dire *stG6*, *stG480*, *stG10*, *stG485*, *stG10*) sont corrélés avec les infections de la peau et des tissus mous.

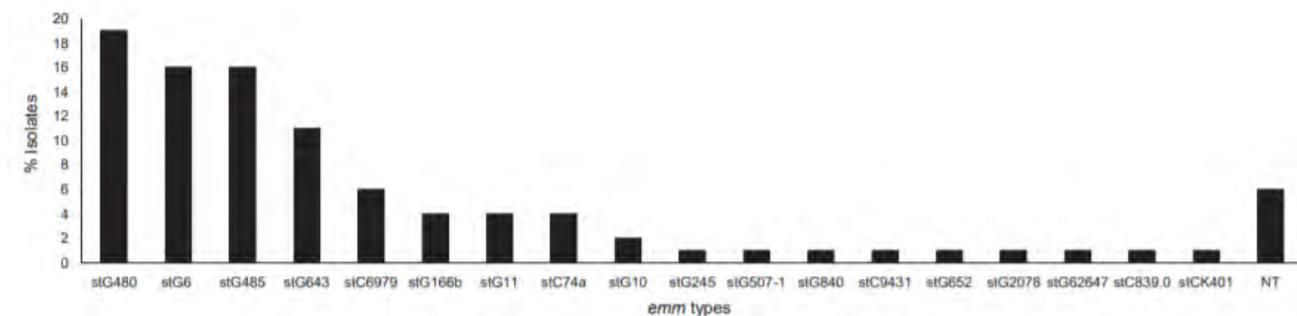


Figure 18. Répartition des génotypes *emm* de SDSE , d'après [39].

Watanabe et al.[40] ont résumé dans la figure suivante les facteurs virulence de SDSE, et leur rôle dans la pathogénicité de cette espèce, en comparaison au SGA (Figure 19).

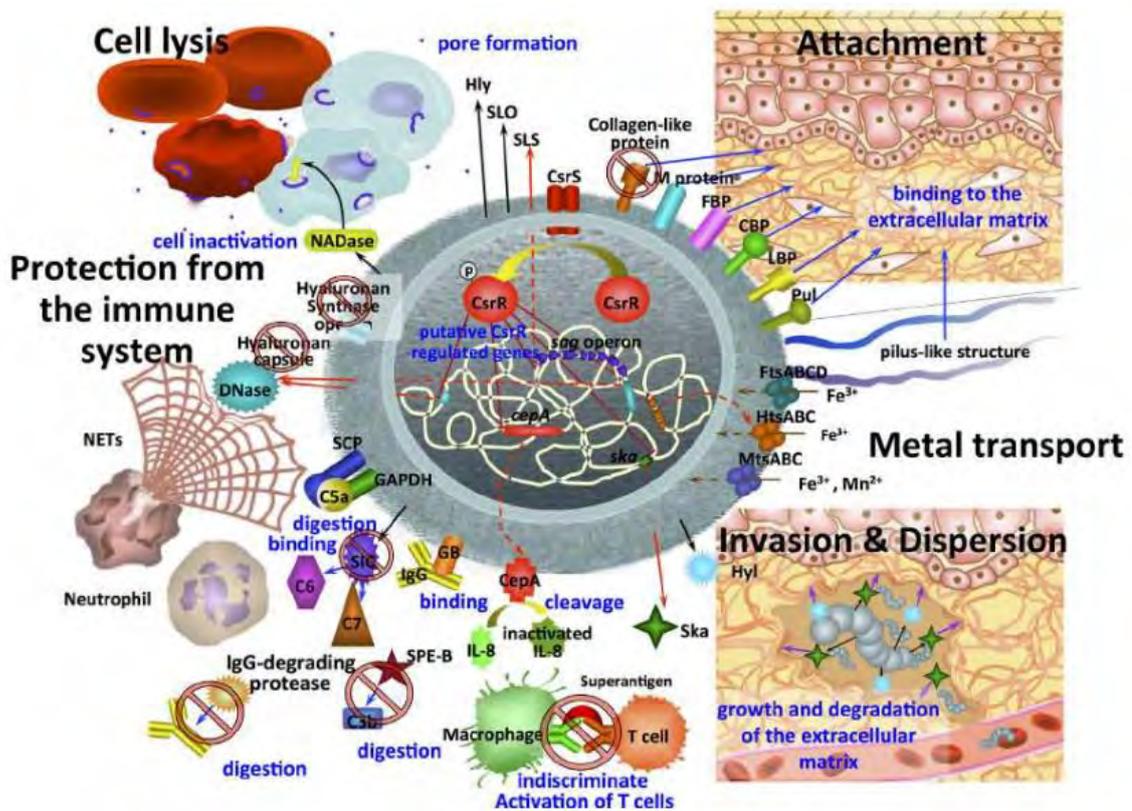


Figure 19. Facteurs de virulence retrouvés chez les souches de SDSE, leur rôle dans la pathogénicité, en comparaison avec les souches de SGA [40].

Les facteurs de virulence retrouvés à la surface des SDSE incluent des adhésines comme la protéine M, ou les Fbp. Concernant ceux protégeant la bactérie contre le système immunitaire, la protéinase CepA clive l'hélice alpha de la partie C-terminale de l'IL-8 ; la protéine GB se lie à l'immunoglobuline G ; on retrouve aussi la GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate déhydrogénase) et la protéine SCP (C5a peptidase). Dans les autres facteurs ayant un rôle à la fois dans la pathogénie du SDSE et du SGA, on retrouve la streptokinase (Ska), la DNase, et des protéines capables de former des pores comme l'hémolysine (Hly), SLS, SLO.

Les flèches noires dans la figure ci-dessous représentent la sécrétion des protéines, et les rouges les gènes régulés par CovR (comme chez SGA). Les flèches bleues montrent les protéines d'attachement à la matrice extracellulaire, les marrons le transport d'ions métalliques et de composants extracellulaires dans la bactérie, les violettes la dégradation de la matrice extra-cellulaire par Hyl ou Ska. Les facteurs barrés d'un signe stop sont des facteurs de virulence majeurs du SGA, non retrouvés chez les SDSE.

De même que pour les souches de SGA, il a été montré chez SDSE une activation séquentielle des différents gènes de virulence en fonction du stade de l'infection [41] (Figure 20). Durant les premiers stades de l'infection ce sont les enzymes responsables de la biosynthèse des purines qui sont sur-exprimées. Au bout de 2h, ce sont les gènes codant la SLO, la streptokinase et les transporteurs du fer qui sont up-régulés, avec pour compensation une diminution importante du métabolisme des sucres. Au bout de 4h, ce sont les lysases qui entrent en jeu pour détruire les cellules des tissus hôtes, puis d'autres enzymes pour dégrader une plus grande variété de métabolites. Cela indique que le SDSE interagit de façon importante avec les nutriments présents

au site de l'infection pour pouvoir avoir l'énergie nécessaire à la production de ses facteurs de virulence.

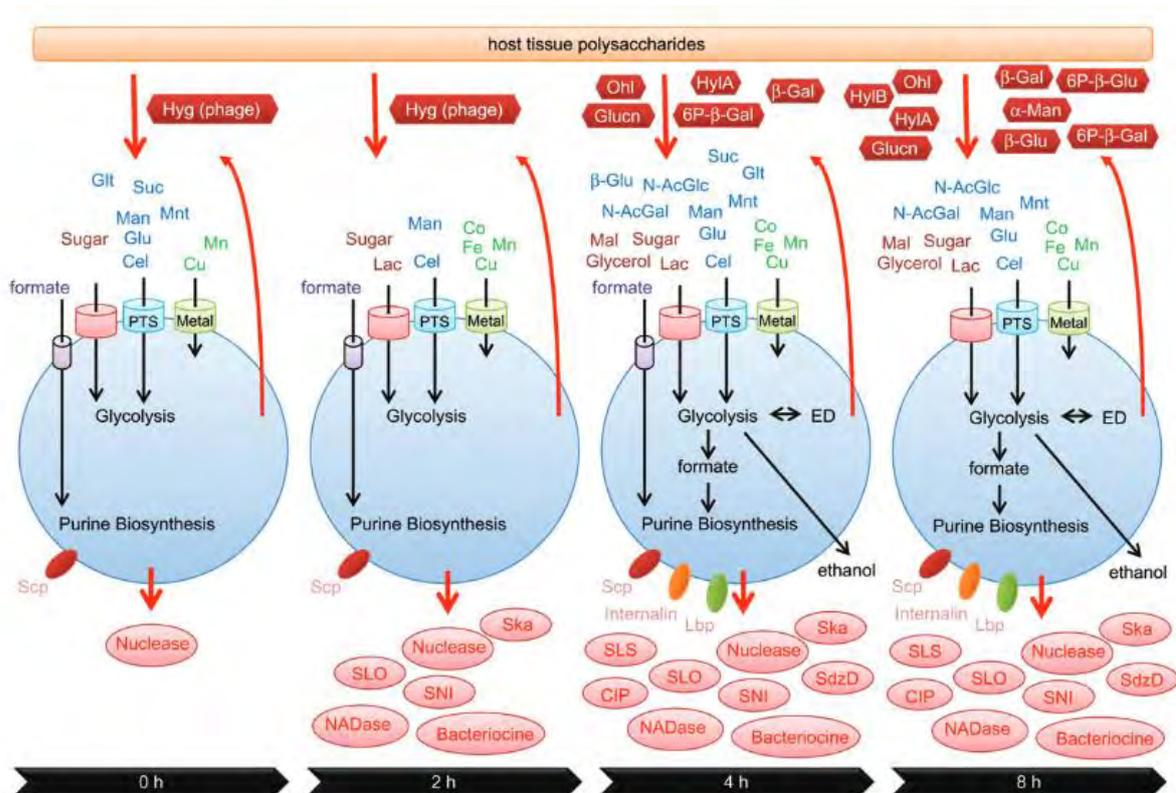


Figure 20. Facteurs de virulence et régulation des voies métaboliques lors des premières phases de l'infection par une souche de SDSE [41].

Les hexagones rouges représentent les lyases qui dégradent les polysaccharides des tissus hôtes. Les différents transporteurs sont figurés en bleu, vert et rouge. Les cercles représentent les facteurs d'adhésion à la surface cellulaire, ainsi que les facteurs de virulence sécrétés par la bactérie. Scp : C5a peptidase, Lbp : protéine liant la laminine ; Slo : streptolysine O ; Ska : streptokinase ; SNI : protéine inhibitrice de la NAD glycohydrolase ; CIP : protéine inhibitrice du complément ; SdzD : streptodornase.

Ainsi, il semble que la variété des facteurs de virulence, ainsi que leur mode de régulation séquentielle soient très proches de ce qui est observé chez le SGA. Nous verrons dans le chapitre IV que cela peut s'expliquer par un ancêtre commun et des transferts horizontaux de gènes entre les souches de SDSE et les souches de SGA.

2.4. Formation de biofilm

De même que pour les souches de SGA, il a été montré que certaines souches de SDSE étaient capables de former du biofilm [42] [43]. Cependant, l'origine de la formation de ce biofilm et son rôle dans la pathogénicité sont encore mal compris. En effet, il a été montré que la capsule joue un grand rôle dans la formation du biofilm chez les SGA [15] ; mais l'opéron codant les enzymes responsables de la synthèse de la capsule est complètement absent du génome des SDSE. Un

travail récent a montré, comme pour les SGA, une corrélation entre la formation du biofilm et certains types emm. Ainsi, Ma et al. [43] ont trouvé une corrélation positive avec le stG10.0, et une corrélation négative avec les stG245, stG840 et stG6.1. Cette équipe a émis l'hypothèse que la formation de biofilm chez les SDSE pourrait avoir un lien non seulement avec la virulence, mais aussi avec la résistance aux antibiotiques, plus importante chez les SDSE que chez les SGA.

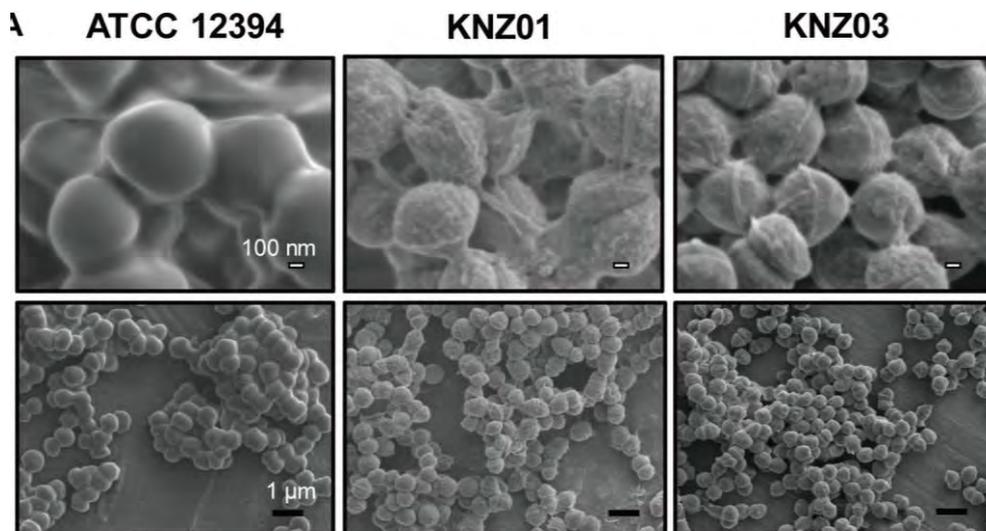


Figure 21. Images en microscopie électronique de différentes souches de SDSE formant du biofilm, d'après [44].

2.5. Clinique des infections à SDSE

Les infections de la peau et des tissus mous sont fréquemment retrouvées comme porte d'entrée chez les patients avec une bactériémie à SDSE [45] ; la cellulite étant la présentation clinique la plus commune. Les autres foyers retrouvés lors de bactériémies sont : arthrite, ostéomyélite, pneumopathie, abcès profond, endocardite, méningite, péritonite... mais parfois aucun foyer n'est retrouvé, comme dans les bactériémies à SGA [30] [35]

Dans sa revue de 2014, Rantala [46] a fait un état des lieux des manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvées lors des bactériémies à SDSE sur les publications des 10 dernières années (*Tableau VI*). On retrouve ainsi en premier lieu les cellulites (23-60% selon les études) et les bactériémies sans foyer (16-54% selon les études) [46]. La mortalité à 30 jours est très variable selon les publications (2-18%).

Dans une étude récente publiée par le CNR Streptocoques, Loubinoux *et al.* [58] se sont intéressés aux infections invasives à SDSE et retrouvent comme principaux tableaux cliniques : infections de la peau et des tissus mous (44%), bactériémies sans foyer (20%) et infections ostéoarticulaires

(20%). La fréquence des fasciites nécrosantes (18%) et du choc toxique streptococcique (16%) est plus importante que dans de précédentes études.

Tableau VI. Comparaison des études sur les bactériémies à SDSE rapportant les différents tableaux cliniques et mortalité [46].

Author, year [reference]	Cohen-Ponadosu et al. 2004 [13]	Ekelund et al. 2005 [10]	Liao et al. 2008 [20]	Broyles et al. 2009 [6]	Ramala et al. 2009 [11, 16]	Takahashi et al. 2010 [15]	Kitang et al. 2011 [17]	Tsai et al. 2013 [45]
Patients, N	N=94 GGS	N=397 GGS	N=92 GGS	N=212 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=128 GGS	N=231 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=50 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=40 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
Study design	Retrospective cohort	Prospective population-based cohort	Retrospective observational	Prospective population-based cohort	Retrospective population-based cohort	Retrospective cohort	Retrospective cohort	Retrospective cohort
Clinical manifestation ^a	n (%)							
Cellulitis	56 (60)	134 (34)	48 (52)	87 (41)	73 (57)	52 (23)	30 (60)	14 (34)
Pneumonia	3 (3)	19 (5)	1 (1)	14 (7)	12 (9)	12 (5)	0	3 (7)
Arthritis	4 (4)	41 (10)	2 (2)	12 (6)	11 (9)	4 (4)	ND	1 (2)
Osteomyelitis	ND	ND	ND	20 (9)	6 (5)	2 (1)	ND	ND
Deep abscess	0	ND	4 (4)	6 (3)	2 (2)	2 (1)	ND	ND
Endocarditis	3 (3)	ND	1 (1)	7 (3)	2 (2)	4 (2)	ND	ND
Meningitis	0	13 (3)	4 (22)	1 (1)	1 (1)	5 (2)	ND	ND
STSS	ND	9 (2)	ND	19 (9)	4 (3)	2 (1)	1 (2)	6 (15)
Fasciitis	ND	4 (1)	ND	3 (1)	1 (1)	9 (4)	1 (2)	ND
Bacteremia without focus	18 (19)	109 (28)	34 (37)	56 (26)	21 (16)	98 (42)	12 (24)	22 (54)
30-day case fatality	5 %	18 %	3 %	15 %	15 %	13 %	2 %	12 %

GGS Lancefield group G beta-hemolytic streptococci; ND not determined

Values are presented as number (percentage). We can compare Lancefield group G streptococci and *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates since most *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates are Lancefield group G streptococci

^aA patient may have one or more clinical manifestations

La majorité des infections à SDSE (90-96%) surviennent chez des patients avec pathologies pré-existantes [47] [48] [49] [50] [35]. Les facteurs de risque retrouvés pour les bactériémies à SDSE sont les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'obésité, les pathologies dermatologiques chroniques, l'âge, les cas de ruptures de la barrière cutanée (Tableau VII).

Tableau VII. Comparaison des différents facteurs prédisposants retrouvés dans les études [46].

Author, year [reference]	Cohen-Ponadosu et al. 2004 [13]	Ekelund et al. 2005 [10]	Liao et al. 2008 [20]	Broyles et al. 2009 [6]	Ramala et al. 2009 [11, 16]	Takahashi et al. 2010 [15]	Kitang et al. 2011 [17]	Tsai et al. 2013 [45]
Patients, N	N=94 GGS	N=397 GGS	N=92 GGS	N=212 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=128 GGS	N=231 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=50 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	N=40 <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
Study design	Retrospective cohort	Prospective population-based cohort	Retrospective observational	Prospective population-based cohort	Retrospective population-based cohort	Retrospective cohort	Retrospective cohort	Retrospective cohort
Underlying disease	n (%)							
Cardiac diseases	ND	5 (8)	20 (22)	96 (44)	51 (40)	28 (12)	19 (38)	10 (25)
Diabetes	33 (35)	29 (16)	16 (17)	90 (42)	31 (24)	36 (16)	6 (12)	13 (33)
Malignancy	33 (35)	24 (20)	35 (38)	23 (11)	30 (23)	35 (16)	13 (26)	13 (33)
Skin condition	ND	26 (36)	ND	64 (30)	68 (53)	ND	31 (62)	ND
Alcoholism	ND	11 (11)	ND	23 (11)	15 (12)	ND	2 (4)	ND
Immunosuppression	ND	10 (10)	ND	7 (3)	18 (14)	ND	5 (10)	ND
No underlying disease	8 (9)	10 (13)	4 (22)	8 (4)	13 (10)	48 (21)	3 (6)	ND

GGS Lancefield group G beta-hemolytic streptococci; ND not determined

The values are presented as number (percentage). We can compare Lancefield group G streptococci and *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates since most *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates are Lancefield group G streptococci

Freitas *et al.* [51] ont décrit une infection invasive gravissime à SDSE : le patient de 55 ans souffrait au départ de fièvre isolée associée à une polyarthrite non spécifique depuis une semaine, quand il a été hospitalisé, le diagnostic d'endocardite au niveau de la valve mitrale a été posé. Il est apparu de nombreux embolus septiques qui ont touché les extrémités des membres avec lésions ischémiques des doigts, des infarctus de la rate et des reins, une bursite du tendon du psoas, et des épanchements pleuraux. Ce cas isolé montre la capacité d'invasion du SDSE. Un autre facteur de risque retrouvé par Ruppen *et al.*, [52] serait comme chez le SGA, l'utilisation de drogues intraveineuses. Leur étude retrouve une association entre bactériémies, infections de la peau et des tissus mous, arthrites septiques et utilisation de drogues intraveineuses, notamment chez la femme.

Le syndrome du choc toxique streptococcique est habituellement attribué exclusivement au SGA. Cependant, il peut être aussi l'apanage des SDSE. Le premier cas de SCTS dû à une souche de SDSE a été décrit au Japon en 1995 [38] Depuis, de nombreux cas de SCTS ont été décrits lors d'infections invasives à SDSE. Concernant les complications post-streptococciques, de rares cas de RAA et de glomérulonéphrite aigue associés à un portage pharyngé de SDSE ont été rapportés.

2.6. Sensibilité aux antibiotiques

Le SDSE a une sensibilité naturelle aux bêta-lactamines, aux MLS, aux glycopeptides, à la rifampicine et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Il a une résistance naturelle aux aminosides qui est de bas niveau, aux quinolones de première génération, à l'aztréonam et à la colistine. Comme pour le SGA, La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G

Il présente des résistances acquises :

- 1. Aux aminosides.** La résistance est de haut niveau et est enzymatique ;
- 2. Aux MLS.** Ce sont les mêmes mécanismes de résistance que le SGA : modification de la cible par méthylation de l'ARN ribosomal de la sous unité 50s du ribosome et efflux actif.
- 3. Aux fluoroquinolones :** par modification de la cible (mutations des gènes *gyr(A)*), par efflux actif. Cette résistance est détectée par un disque de norfloxacine. En cas de diamètre inférieur à 12 millimètres, il faut rajouter les CMI et si celles-ci sont catégorisées sensibles, les antibiotiques seront interprétés de « sensibilité diminuée » et le compte rendu indiquera qu'il existe un risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.

III. Epidémiologie des infections à SGA et à SDSE

3.1. SGA

En France, selon le bulletin de santé public EPIBAC [53] qui surveille les infections invasives (méningites et bactériémies) au niveau national, l'incidence en 2018 du SGA était de 3,3/100 000 habitants, vs 3,5/100 000 habitants en 2017. En 2013, l'incidence était de 2,5 cas/100 000 habitants. L'incidence semble donc en augmentation (Figure 22).

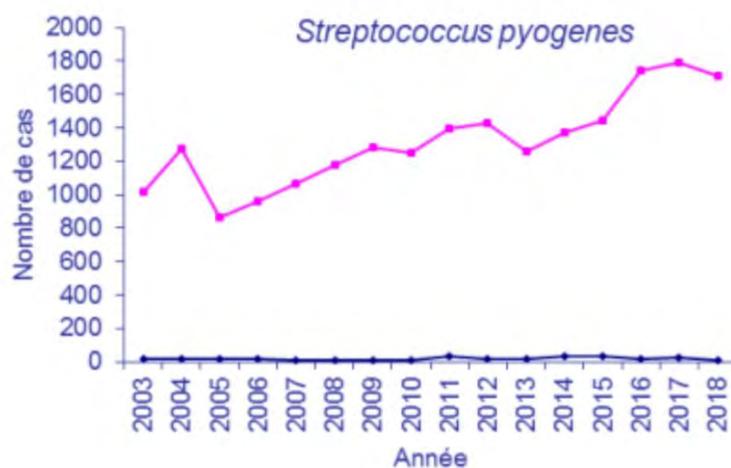


Figure 22. Evolution des nombres de bactériémies isolées pour le SGA de 2003 à 2018, d'après EPIBAC bulletin de novembre 2019 [53].

Concernant l'âge de survenue des infections invasives à SGA, un petit pic est observé avant un an, l'essentiel des infections se produisant au-delà de 70 ans (Figure 23).

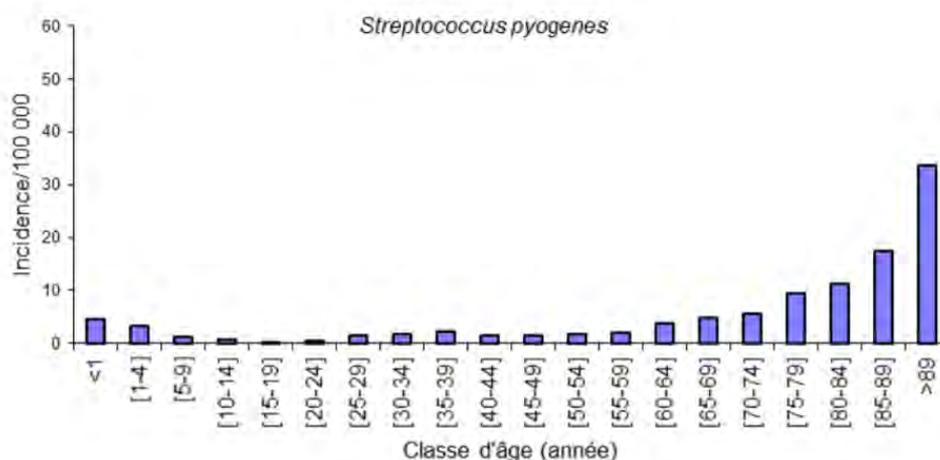


Figure 23. Incidence pour 100 000 habitants des bactériémies isolées par groupe d'âge en 2018, d'après EPIBAC bulletin de novembre 2019 [53].

Concernant les caractéristiques cliniques des patients, les données du CNR [54] retrouvent un **SCTS dans 22% des cas**. La **mortalité moyenne était de 15%**, de 18,1% en cas de fasciite nécrosante et de 44,9% en cas de SCTS. Les principaux génotypes emm retrouvés étaient **emm1 (24%), emm28 (17%), emm89 (15%)**. Cette étude retrouve 43,7% d'infections de la peau et des tissus mous, (21,8 % de fasciites nécrosantes) 25,4% de septicémies sans foyer, 8,9% d'infections gynéco-obstétriques, 6,9% d'infections ostéo-articulaires et 0,6% d'endocardite. **L'étude a retrouvé une corrélation entre le génotype emm1 et les dermo-hypodermes nécrosantes ainsi que les infections pleuro-pulmonaires ;** et une corrélation entre génotype emm 28 avec les pathologies suivantes : érysipèle, arthrite septique et infections gynéco-obstétricales. Les fasciites nécrosantes étaient plus de deux fois plus fréquentes chez l'homme entre 30 et 59 ans, que chez la femme. **Le taux de résistance global à l'érythromycine était de 6,5% et de 13% pour la tétracycline.**

En Allemagne, [55] une étude épidémiologique a été réalisée sur 719 souches isolées entre 2009 et 2014. Les pathologies les plus retrouvées étaient les **bactériémies (59,4%), puis les érysipèles (7,6%)**, les pneumopathies (7%), un SCTS (6,3%), les méningites (5,4%) les fasciites nécrosantes (5%), les phlegmons (4%), les arthrites septiques (2,1%), le sepsis puerpéral (0,6%). Quarante-six types emm ont été retrouvés, parmi lesquels les plus fréquents étaient **emm1 (31,8%), emm28 (15,4%), emm89 (14,5%)**, emm3 (7,9%), emm12 (6,4%). Dans leur travail, emm1 était associé à speA, speG, speJ ; emm28 et emm89 étaient associés à speC et speG ; emm3 était associé à speC et SSA ; emm4 était associé à speC et SSA. **Leurs travaux retrouvaient que l'arthrite septique était associée au génotype emm28 (p= 0.0006) et que la fasciite nécrosante était associée au génotype emm1 (p=0.0167).**

En Ecosse, [56] une étude retrouvait sur 892 isolats identifiés entre 2011 et 2015, une différence significative en fonction du sexe et de la tranche d'âge des patients. Les infections invasives chez les femmes étaient plus importantes chez les patientes de plus de 65 ans, alors que chez les hommes, les infections invasives étaient plus importantes dans la tranche d'âge 51-64 ans et plus de 65 ans. Leurs travaux ont également retrouvé que le génotype emm1 était associé de manière significativement importante avec les infections invasives, comparés aux infections des muqueuses et des tissus mous. Lindsay et al. retrouvent que le génotype emm89 était associé aux infections des muqueuses.

3.2. SDSE

Depuis une vingtaine d'années, une augmentation du nombre de bactériémies à SDSE est observée [48] [57] [39]. Au Danemark, par exemple, une multiplication par 3 des infections à SDSE a été observée entre 1999 et 2002 [48]. Les incidences retrouvées sont de 4,1/100 000 habitants en 2006-2009 en Norvège, 6,02/100 000 habitants en 2009 en Finlande (contre 2,05 en 1995, et 4,75 en 2004). Cette augmentation de l'incidence est encore aujourd'hui mal comprise. La principale hypothèse étant que l'amélioration de la survie des patients souffrant de pathologies chroniques (cardiovasculaires, diabète, cancer) favoriserait la survenue de ces infections à SDSE. Par ailleurs, il a été montré dans de nombreuses études que l'incidence des infections invasives à SDSE est plus importante chez les hommes que chez les femmes, et qu'elle augmente avec l'âge.

En France, Loubinoux *et al.* [58] ont retrouvé dans leurs travaux qui incluait 109 infections invasives et 73 infections non invasives, un **âge médian de 62 ans**. Un **SCTS était présent dans 16,2%** des cas et était plus fréquemment retrouvé en cas de fasciite nécrosante. La mortalité globale était de 8,1% et atteignait 20% en cas de fasciite nécrosante et 25% en cas de SCTS. Un total de 27 génotypes emm différents ont été retrouvés, **les plus fréquents étaient stG6, stG485, stG6792**. Le taux de résistance à l'érythromycine était de 26,4% et était stable de 2006 à 2010. Au niveau des groupages, 78,5% des souches groupaient en G, 15,9% en C, et **4,9% en A**.

En Finlande, l'étude de Rantala *et al.* [39] s'est intéressée, de 1995 à 2004, aux bactériémies à SDSE. Ils ont défini les infections sévères par une bactériémie nécessitant une admission en USI et/ou entraînant un décès. **L'âge médian était de 67 ans**, avec 54% d'hommes. Ils ont retrouvé 18 génotypes emm différents. Les plus fréquents étaient **stG480 (20%), stG6 (17%), stG485 (16,2%)**. Le taux de mortalité et l'admission en USI était plus élevé chez les patients ayant un génotype emm « rare » que un génotype emm fréquent. Ils ont étudié les 3 génotypes les plus fréquents et ont retrouvé que avec ces génotypes les plus fréquents étaient associés à la cellulite.

Au Canada, Lothar *et al.* [59] ont étudié de manière rétrospective les facteurs de virulence des streptocoques de groupe C et G associés aux infections sévères au Canada entre 2012 et 2014, en prenant le fait que SDSE était responsable de la plupart des cas des infections à streptocoques de groupe C et G. Ils ont isolé 89 souches de prélèvements d'hémocultures, la mortalité était de 20%. L'âge médian était de 61 ans, et 63% des patients étaient des hommes. La porte d'entrée était principalement la peau et tissus mous (51%). Ils ont retrouvé **37% de septicémie sans foyer**, 7% d'endocardite, 2% d'arthrite septique, **17% de SCTS**, et **aucune fasciite nécrosante**. Soixante trois pourcent des souches groupaient en G et 37% en C, **aucune en A**. Pour les patients, il y a eu 26%

d'admissions en USI, 19% ont nécessité la prescription de vasopresseurs et 17% une assistance ventilatoire.

Au Japon, une étude [60] a retrouvé en 2006 et 2007 sur 231 patients, un âge médian de 75 ans, avec 51,3 % des patients qui étaient des hommes. Soixante quatorze pourcent des patients appartenait à la tranche d'âge de plus de 65 ans. La mortalité était de 12,7%. 93,5 % groupaient en G, 5,1% groupaient en C et **1,2% groupaient en A**. Ils ont retrouvé 42,4% de septicémies sans foyer, 22,5% de cellulite, 10% d'arthrite septique, 5,2% de pneumopathie, 3,9% de fasciites nécrosantes, 2,2 % de méningites, 0,9% de SCTS, 1,7 % d'endocardite. **Les génotypes les plus fréquemment retrouvés étaient stG6792 (23,8%), stG485 (16%), stG6 et stG10 (9,1% chacun)**. Ils ont retrouvé que le génotype stG6792 était un marqueur de mauvais pronostic.

En Argentine, une étude [61] sur 33 souches isolées entre 2011 et 2012 [61] retrouvait une résistance à l'érythromycine dans 26,1% des cas, et 30,4% de résistance à la tétracycline. Le phénotype MLSb représentait 26,1% de la résistance aux macrolides. Toutes les souches portaient SSA et speJ. La mortalité était de 8,7%. Soixante et un pourcent des prélèvements était des hémocultures. Ils retrouvaient **21,7% d'infections ostéo-articulaires** et 17,4% d'infections de la peau et des tissus mous. **Les génotypes les plus fréquents étaient stG62647, stG653 et stG840.**

IV. *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* : pourquoi si similaires ?

Au vu de l'évolution de la clinique des infections à SDSE, un parallèle peut être fait avec les infections à SGA, et cela pourrait être expliqué par des transferts horizontaux de gènes entre les deux espèces [62] [63]. Ainsi, des études par MLST ont montré des recombinaisons inter-espèces importantes entre SDSE et SGA [64] [65]. La séquence complète du génome des 2 bactéries a montré que le SDSE est très proche du SGA, avec environ 70% de génome partagé [41] Et les SDSE sont plus proches des SGA que des autres streptocoques [66]

Les isolats cliniques de SDSE possèdent de nombreux facteurs de virulence initialement décrits chez les souches de SGA : streptolysine S (*saga*), streptolysine O (*slo*), streptokinase (*ska*), ainsi que la protéine M précédemment décrite [62]. Cependant, d'autres protéines importantes pour la pathogénicité des SGA sont absentes comme SpeB ou la capsule d'acide hyaluronique [67] [41]. Pourquoi certains facteurs de virulence ont été conservés et pas d'autres ?

Des études ont montré que les SGA et SDSE avaient un ancêtre commun (Figure 24). Ainsi, *speG* est le descendant direct d'une protéine ancestrale commune aux activités superantigéniques. *SmeZ* a été par contre délété de SDSE, tout en restant chez SGA, au moment de la séparation entre ces deux espèces. Certaines différences et similitudes entre ces deux espèces peut donc provenir de cette évolution différente.

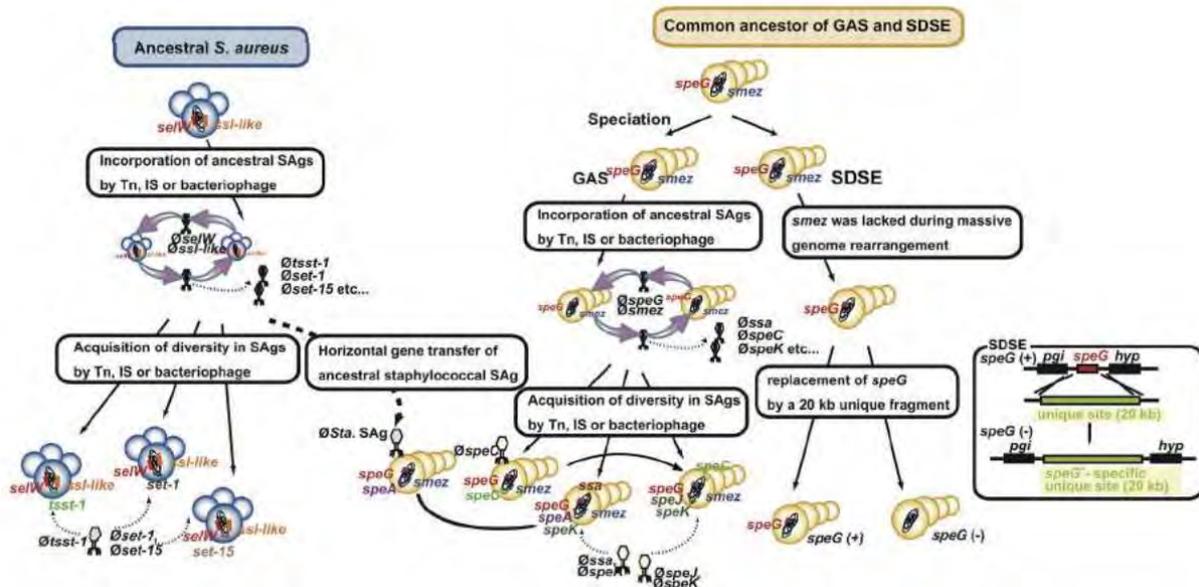


Figure 24. Schéma représentant l'évolution des SGA et SDSE à partir d'un ancêtre commun, d'après [40].

En complément de cette hypothèse, une équipe américaine a étudié les souches de SDSE groupant en A et responsables d'infections invasives aux Etats Unis entre 2015 et 2018 [68]. Cette équipe s'est particulièrement intéressée au cluster génétique *gacA-L* responsable de la synthèse de l'antigène A. En comparant à diverses souches de SDSE groupant en C, ils ont montré une homologie de 56-89% entre le cluster *gacA-L* et le locus *gcc* responsable de la synthèse de l'antigène C. Lors de l'évènement de recombinaison ancestral, facilité par cette grande homologie de séquence, un fragment chromosomique de 11 527 bp de SGA a remplacé la séquence correspondante de 13 813 bp de la souche de SDSE, résultant en une séquence recombinée SGA/SDSE (Figure 25). Ce fragment contient la séquence intacte des gènes *gacF-gacL* (> 99% homologie avec SGA). La fonctionnalité de ce cluster hybride *gcc/gac* est rendue possible par l'identité de rôle des 3 premiers gènes du cluster *gac/gccA-C*, responsables de la synthèse du polyrahmnose commun des antigènes A, C et G.

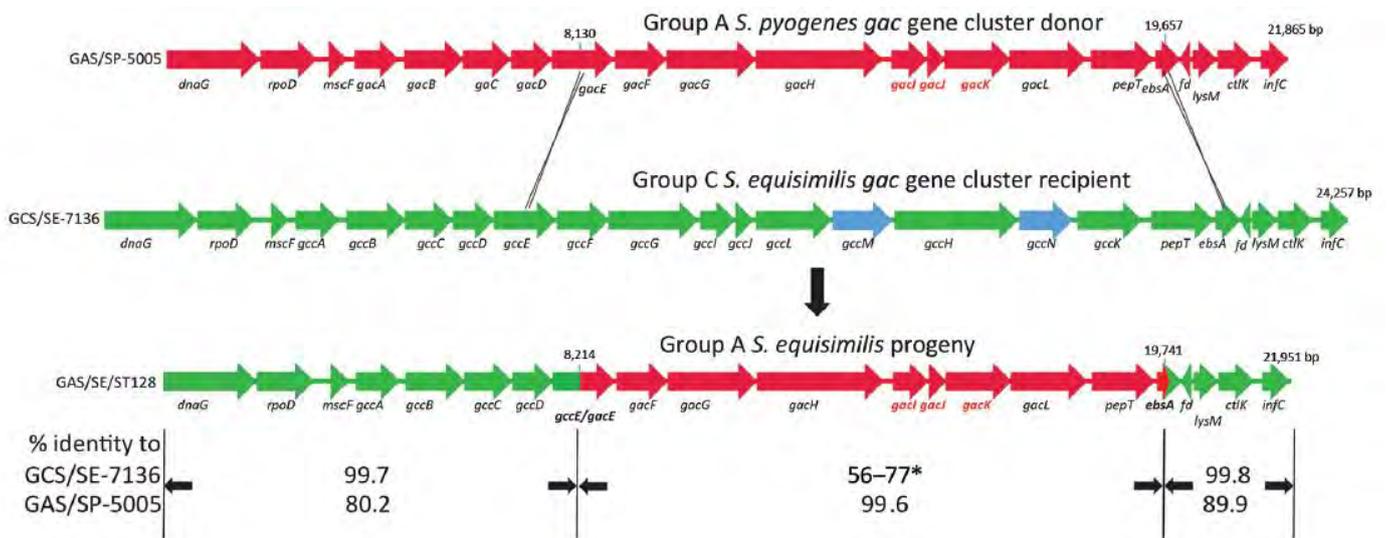


Figure 25. Recombinaison ancestrale entre une souche de SGA et une souche de SDSE groupant en C, d'après [68].

L'analyse du transcriptome des SDSE a montré que le système CovRS module, comme chez SGA, l'expression des gènes codant la Streptolysine S (SLS) et les enzymes responsables du métabolisme des sucres. Ainsi, une souche CovS déficiente provoque une hémolyse sévère chez la souris. Les souches stG6792, classiquement décrites comme responsables d'infections invasives, sécrètent des taux plus importants de SLS et de SLO que les autres souches, ce qui indiquerait une relation potentielle entre cette production et la mortalité des patients [41] [40].

Une autre observation importante a été faite en Norvège où le réseau de surveillance prospective des infections invasives à SDSE a mis en évidence l'émergence d'un nouveau clone hypervirulent de génotype *emm* stG62647 [69]. Ce type *emm*, rare lors de la période 1999-2012, semble avoir émergé en 2013 et s'être répandu depuis. Les infections liées à ce clone étaient invasives, avec des tableaux cliniques particulièrement sévères impliquant fasciites nécrosantes, syndrome de choc toxique streptococcique et endocardites. Grâce à des techniques de séquence du génome complet de souches appartenant à ce clone, il a été montré que cela était dû à des mutations dans le locus *sil* et dans le régulon *covRS*, tous deux normalement responsables d'une régulation négative des facteurs de virulence.

Ainsi, l'émergence de souches plus virulentes de SDSE, responsables d'infections invasives sévères, pourraient s'expliquer par différents phénomènes génétiques. L'existence d'un ancêtre commun avec les SGA pourrait expliquer la facilité et la fréquence des transferts horizontaux de gènes entre les deux espèces, impliquant l'acquisition non seulement de l'antigène A mais aussi de facteurs de virulence de SGA. Des mutations/délétions survenant ensuite, comme celles observées avec le clone stG62647, expliqueraient quant à elles l'existence de clones hypervirulents, surexprimant certains facteurs de pathogénicité. Ce ne sont cependant que des pistes, qui devront être confirmées par la surveillance et l'étude prospective des infections invasives à SDSE.

MATERIELS ET METHODES

I. Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas d'infections à *Streptococcus pyogenes* (SGA) et à *Streptococcus dysgalactiae* (SDSE), diagnostiqués au CHU de Toulouse, du 01 janvier 2014 au 23 août 2019.

Nous avons utilisé le logiciel MOLIS pour extraire tous les prélèvements positifs à SGA et SDSE. Nous avons également utilisé le logiciel ORBIS pour recueillir les données clinico-biologiques et thérapeutiques des patients.

Nous avons choisi d'exclure la population pédiatrique. Les prélèvements urinaires et respiratoires ont été également exclus, car nous avons fait le choix de nous concentrer sur les infections de la peau et des tissus mous, les infections ostéoarticulaires et les bactériémies.

Les prélèvements pris en compte sont les hémocultures, les prélèvements de la peau et des tissus mous, les liquides articulaires, les prélèvements osseux (biopsie) et les prélèvements oro-pharyngés.

Nous avons inclus **187 souches de SGA et 146 souches de SDSE**.

II. Identification et conservation des souches

Toutes les souches ont été identifiées au spectromètre de masse MALDI TOF BioTyper de la société Bruker. Les souches sont toutes conservées à -80°C.

III. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), la sensibilité des souches de SGA et SDSE a été testée aux antibiotiques suivants : pénicilline G, gentamycine, érythromycine, clindamycine, pristinamycine, tétracycline, norfloxacine, rifampicine et vancomycine.

IV. Recueil des données clinico-biologiques

4.1. Définition du type d'infection

Bactériémie isolée : hémocultures positives sans autre foyer d'infection.

Peau et tissus mous : DHB (dermohypodermite bactérienne ou érysipèle), fasciite nécrosante (notion du terme fasciite nécrosante dans le courrier médical et chirurgical), et autres infections (phlegmon, bursite, adénite, escarres, abcès surinfecté, kyste sébacé).

ORL : laryngite, phlegmon amygdalien, abcès rétro-pharyngé

Ostéo-articulaire : infection ostéo-articulaire sur matériel ou non, arthrite septique, ostéite (notamment chez le patient diabétique), spondylodiscite

4.2. Définitions des infections invasives, du syndrome de choc septique et du syndrome de choc streptococcique

Infection invasive à SGA : d'après les recommandations du CSHPF 2005 [70]

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 multi viscérale et constitue le syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)

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

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

Infection invasive à SDSE : tout isolement bactériologique d'un SDSE à partir d'un liquide ou d'un site normalement stérile (hémoculture, liquide articulaire, liquide céphalo-rachidien...).

En pratique, pour le SDSE et le SGA pour notre travail : nous avons donc considéré comme infections invasives : les fasciites nécrosantes et les érysipèles pour les infections de la peau et des tissus mous ; les septicémies sans foyer, les arthrites septiques, les spondylodiscites et les ostéomyélites pour les infections ostéoarticulaires, les endocardites et les endométries.

Syndrome de choc septique : « Critères du sepsis associé la nécessité d'utilisation de drogues vasopressives pour maintenir une PAM \geq 65 mm et une hyperlactatémie $>$ 2 mmol/L malgré un remplissage adéquat », d'après les critères de 2016 révisés recommandés par Singer et al, 2016 [71]. En pratique, pour notre travail, était considéré comme choc septique un patient s'il était mentionné dans le compte-rendu de réanimation.

Syndrome de choc streptococcique : « isolement de SGA dans un foyer normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural) associé une hypotension artérielle ET au moins 2 des troubles suivants : atteinte rénale (créatinine plus de deux fois la limite supérieure pour l'âge), coagulopathie ou signes de coagulopathie intravasculaire disséminée, atteinte hépatique (ASAT et/ou ALAT supérieures à deux fois la normale, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (infiltrats pulmonaires et hypoxémie sans insuffisance cardiaque ou œdème généralisé), éruption érythémateuse généralisée parfois accompagnée d'une desquamation, nécrose des tissus mous sous forme de fasciite nécrosante, de myosite ou de gangrène », d'après la définition proposée par Breiman et al, Defining the group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome, .[72]. En pratique, pour notre travail, était considéré comme avoir un SCTS pour un patient s'il était mentionné dans son compte-rendu de réanimation.

4.3. Recueil des données

Ont été collectés grâce au logiciel MOLIS et ORBIS : l'âge et sexe du patient, le service où il était hospitalisé, notamment le service de réanimation et le SMIT (service des maladies infectieuses et tropicales), les symptômes cliniques, la présence d'une infection invasive ou non invasive, d'un état de choc septique ou non, d'un SCTS, la pathologie retenue, le traitement antibiotique administré, le profil de l'antibiogramme, ainsi que le génotypage (emm et stG), la détection des toxines et superantigènes, la détection de gènes de résistance aux antibiotiques sur les souches envoyés au CNR des Streptocoques.

4.4. Analyse des souches par le CNR

4.4.1. Séquençage type emm et recherche des toxines (CNR Streptocoques)

Pour le SGA : les profils de types de séquence emm, de recherche de toxines et superantigènes ainsi que la détection des gènes de résistance aux antibiotiques ont été étudiés rétrospectivement pour ce travail. En effet, lorsqu'une souche de SGA est mise en cause dans une infection invasive ou lorsqu'il y a des signes de gravité cliniques, la souche est transmise systématiquement de manière prospective par les biologistes du laboratoire au CNR qui réalise le typage emm, la recherche de toxines et de superantigènes, ainsi que la recherche de gènes de résistance aux antibiotiques. Le compte-rendu du CNR est ensuite inclus dans le dossier MOLIS du patient. Ces données ont donc été extraites de MOLIS.

Pour le SDSE : 3 souches groupant en A et 6 souches responsables de fasciites nécrosantes, soit 9 souches au total, ont été envoyés au moment de l'étude rétrospective. Nous avons pu récupérer les résultats pour toutes les souches, sauf une souche (responsable de fasciite nécrosante) pour laquelle malgré deux envois, la subculture au CNR était négative.

4.4.2. Détection des gènes de résistance aux antibiotiques (CNR Streptocoques)

Toutes les souches de streptocoques envoyées au CNR-Strep sont testées vis-à-vis de leur sensibilité aux antibiotiques selon les recommandations du CASFM. En cas de sensibilité diminuée à la pénicilline, les CMI vis-à-vis de la pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime sont déterminées par e-test®.

Une recherche de gènes de résistance est réalisée par PCR multiplex pour l'ensemble des souches de streptocoques présentant phénotypiquement une résistance aux macrolides et apparentés et/ou à la tétracycline. Les gènes de résistance recherchés pour l'érythromycine sont : le gène *erm(A)*, le gène *erm(B)* et le gène *mef(A)*. La détection des gènes *erm(A)* et *erm(B)* correspondent à une résistance acquise à l'érythromycine, de type MLSb inducible pour le premier, et de type MLSb constitutive pour le second, liée à une modification de la cible ribosomale. La détection du gène *mef(A)* correspond à une résistance de faible niveau à l'érythromycine, liée à un mécanisme d'efflux actif.

Les gènes de résistance recherchés pour la tétracycline sont les gènes *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(S)* liés à une résistance à la tétracycline par une protection de la cible ribosomale. D'autres gènes *tet(L)* et *tet(K)* sont recherchés également et correspondent à un mécanisme d'efflux.

RESULTATS

I. Infections à SGA au CHU de Toulouse 2014-2019

1.1. Répartition temporelle et démographique

Nous avons sélectionné **187 souches** de SGA isolées entre le 01 janvier 2014 et le 23 août 2019 au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse. Nos résultats retrouvent 187 souches de SGA, 187 patients et 193 prélèvements car parfois, plusieurs prélèvements pour le même patient étaient reçus et semblaient importants pour l'étude.

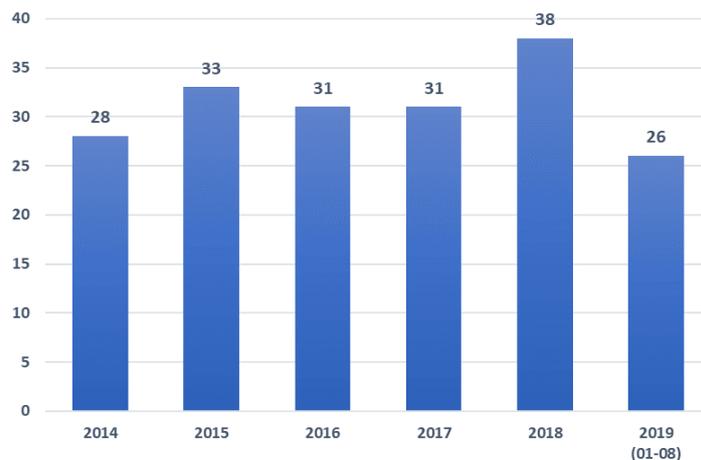


Figure 26. Nombre total de souches de SGA incluses par année.

La *Figure 26* indique la répartition des souches par année. Le nombre de souches est relativement stable d'une année à l'autre, un nombre plus important de cas d'infections à SGA a été observé en 2018, sans différence significative. En comparant aux années précédentes de 2009 à 2013 de la thèse de L. Billon, on remarque que le nombre de souches est très stable. Son travail retrouvait 20 souches en 2009, 17 souches en 2010, 30 souches en 2011, 38 souches en 2012 et 22 souches en 2013.

1.2. Caractéristiques des patients

La tranche d'âge des patients était de **18 à 97 ans**. **L'âge médian des patients était de 47 ans** et la moyenne était de 51,1 ans. **59,3% des cas concernaient des hommes**. Nous avons réparti les 187 patients en trois tranches d'âge (*Figure 27*) : 18-39 ans (n=71), 40-65 ans (n=64), >65 ans (n=52) et en fonction de leur genre. Nous constatons que les hommes étaient les plus touchés et que les infections étaient plus fréquentes chez l'adulte de moins de 65 ans. Cependant, après 65 ans, les femmes deviennent légèrement majoritaires. En comparant avec les données de 2009 à 2013, la

constatation est la même, on retrouvait pour la tranche d'âge 18-39 ans, 71% d'hommes et 29% de femmes ; pour la tranche d'âge 40-64 ans, 64% d'hommes et 36% de femmes ; et pour la tranche d'âge >65ans, 48% d'homme et 52% de femmes

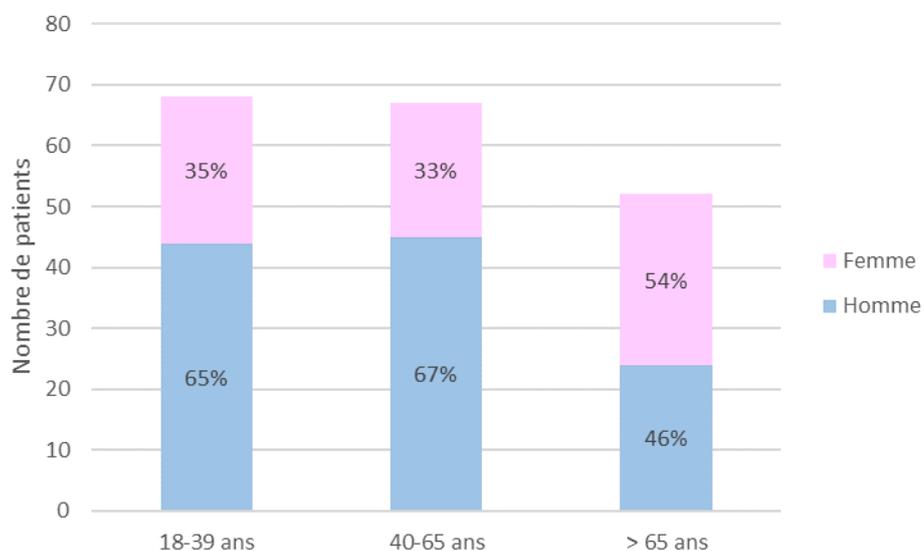


Figure 27. Répartition des cas d'infections à SGA par tranches d'âge et par genre.

La Figure 28 indique la distribution des souches de SGA selon le genre, l'âge et l'année d'isolement. Nous retrouvons que les patients de plus de 65 ans atteints sont plutôt de sexe féminin, tandis que les patients de moins de 65 ans atteints sont plutôt des hommes. On observe également que par année, les tranches d'âge touchées ne sont pas forcément les mêmes. Par exemple, les 18-39 ans sont largement majoritaires en 2014, alors qu'ils sont au contraire minoritaires en 2017 et en 2019.

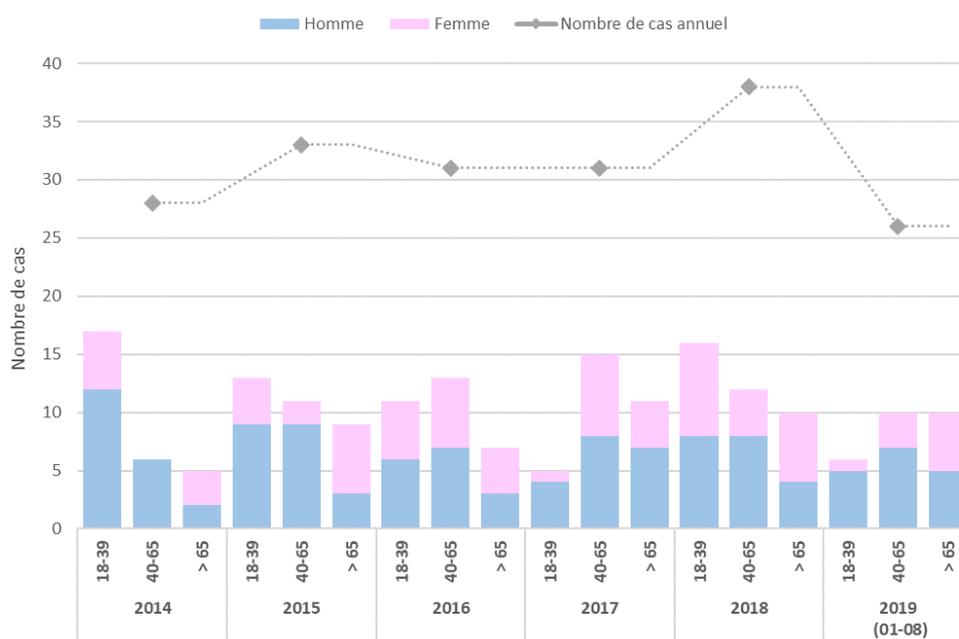


Figure 28. Caractéristiques démographiques des souches de SGA isolés entre 2014 et 2019.

1.3. Présentation clinique

Nous avons recueilli 193 prélèvements, réparti en 80 hémocultures (41,5%), 80 prélèvements de peau et de tissus mous (41,5%), 17 prélèvements ostéoarticulaires (8,8%) et 16 prélèvements de la sphère ORL (8,3%). La répartition en pourcentage des prélèvements dont sont issus les souches analysées est indiquée dans la *Figure 29*.

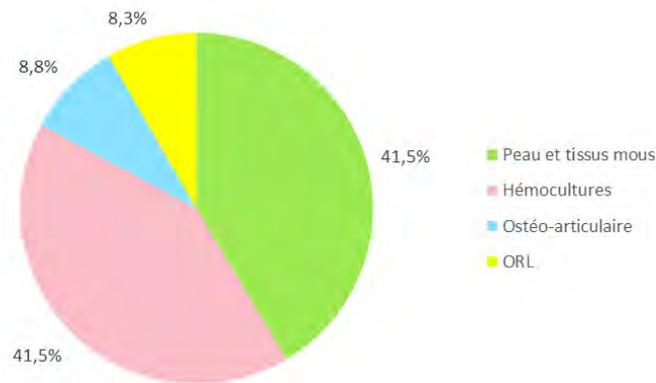


Figure 29. Type de prélèvements dont sont issus les souches de SGA analysées.

Parmi les infections à SGA, 98 (51,1%) cas étaient des septicémies documentées, c'est-à-dire que l'on avait pour ces infections, une hémoculture positive à SGA associée à un foyer bactérien identifié. Le cas le plus fréquent était l'association d'une hémoculture positive à SGA et d'un érysipèle clinique.

Dans l'ordre de fréquence des types d'infection, on retrouvait d'abord les infections de la peau et des tissus mous (n= 105, 56,1%), (incluant 26 cas de fasciite nécrosante), les septicémies sans foyer (n= 39, 20,8%), les infections ostéoarticulaires (n= 20, 10,7%), les infections ORL (n= 14, 7,4%), les infections gynéco-obstétriques (n=7, 3,7%) et enfin deux cas d'endocardite (1%) (*Figure 30*). Les infections gynéco-obstétriques retrouvées étaient trois endométrites du post-partum, un abcès de paroi au septième jour de la césarienne et trois bartholinites.

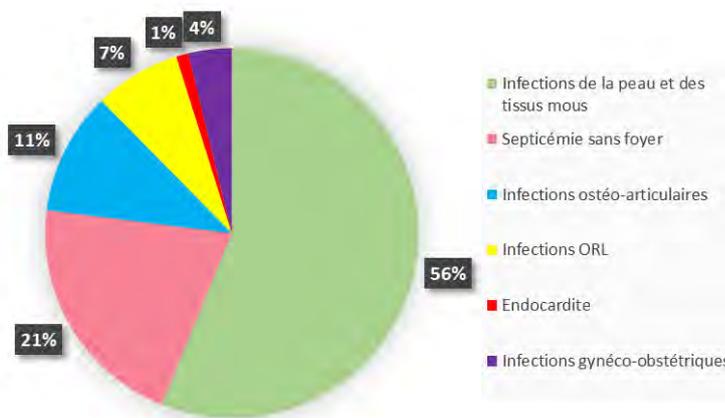


Figure 30. Manifestations cliniques des cas d'infections à SGA.

Le *Tableau VIII* illustre les manifestations cliniques des souches de SGA selon le genre et la tranche d'âge. Parmi les 105 cas d'infections de la peau et des tissus mous, nous avons retrouvé 26 cas (13,9%) de fasciite nécrosante, 26 cas (13,9%) d'érysipèle, 21 cas (11,2%) de cellulite et 32 cas (17,1%) d'infections autres de la peau et des tissus mous (incluant des abcès, des panaris, des abcès péri-unguéaux, des surinfections de plaies, des abcès de maladie de Verneuil). Les septicémies sans foyer représentaient 39 cas (20,9%) et étaient retrouvées plus volontiers chez les patients de plus de 65 ans. Parmi les 20 cas d'infections ostéoarticulaires, il y avait 9 cas d'arthrite septique (4,8%), 4 cas de bursites (2,1%), 4 cas d'infections sur prothèse (2,1%), une spondylodiscite (0,5%) et 2 cas (1,1%) d'infections ostéoarticulaires autres qui étaient des ostéites. Les arthrites septiques, et plus globalement les infections ostéoarticulaires, étaient majoritaires chez les hommes de moins de 65 ans. Parmi les 14 cas d'infections ORL, la majorité était des phlegmons péri-amygdaliens (13 cas, 7%) avec un seul cas d'abcès ORL (0,5%). Les infections ORL ont été retrouvées chez les patients jeunes et de sexe masculin. Nous avons retrouvé deux cas d'endocardite (un cas était un patient de 20 ans ayant présenté une endocardite infectieuse sur valve prothétique Bentall compliquée d'un choc septique, le deuxième cas était un patient de 65 ans qui présentait un choc septique sur une endocardite sur doubles valves aortique et mitrale biologiques). Les infections gynéco-obstétriques représentaient 3,7% des cas d'infections totales (n=7) avec 3 cas (1,6%) d'endométrite du post-partum et 4 cas (2,1%) d'abcès. Elles étaient, pour chacune d'entre elles, retrouvées chez les femmes de moins de 39 ans.

Tableau VIII. Manifestations cliniques des souches de SGA selon le genre et la tranche d'âge.

		Tranche d'âge (années)					
		18-39		40-65		> 65	
Manifestations cliniques	(nombre) %	H	F	H	F	H	F
Infections de la peau et des tissus mous	n=105 (56,1)	26 (13,9)	11 (5,9)	28 (15)	11 (5,9)	12 (6,4)	17 (9,1)
Fasciite nécrosante	n=26 (13,9)	6 (3,2)	4 (2,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	3 (1,6)	7 (3,7)
Erysipèle	n=26 (13,9)	2 (1,1)	2 (1,1)	7 (3,7)	4 (2,1)	4 (2,1)	7 (3,7)
Cellulite	n=21 (11,2)	7 (3,7)	1 (0,5)	7 (3,7)	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (1,1)
Autres	n=32 (17,1)	11 (5,9)	4 (2,1)	10 (5,3)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,5)
Septicémie sans foyer	n=39 (20,9)	4 (2,1)	3 (1,6)	8 (4,3)	6 (3,2)	9 (4,8)	9 (4,8)
Infections ostéo-articulaires	n=20 (10,7)	6 (3,2)	0 (0)	7 (3,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)
Arthrite septique	n=9 (4,8)	2 (1,1)	0 (0)	4 (2,1)	2 (1,1)	0 (0)	1 (0,5)
Bursite	n=4 (2,1)	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection sur prothèse	n=4 (2,1)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Spondylodiscite	n=1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autres (ostéite)	n=2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)
Infections ORL	n=14 (7,5)	7 (3,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Phlegmon	n=13 (7)	6 (3,2)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Abcès	n=1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endocardite	n=2 (1,1)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Infections gynéco-obstétriques	n=7 (3,7)	0 (0)	7 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endométrite	n=3 (1,6)	0 (0)	3 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abcès	n=4 (2,1)	0 (0)	4 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	n=187 (100)	44 (23,5)	24 (12,8)	45 (24,1)	22 (11,8)	24 (12,8)	28 (15)
Choc septique associé	n=42 (22,5)	6 (3,2)	5 (2,7)	11 (5,9)	5 (2,7)	6 (3,2)	9 (4,8)
SCTS associé	n=10 (5,3)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,6)
Total choc et SCTS	n=52 (27,8)	8 (4,3)	6 (3,2)	13 (7)	6 (3,2)	7 (3,7)	12 (6,4)

Nous avons retrouvé **106 (56,7%) infections invasives** parmi les 187 infections. Les infections invasives comprenaient : les septicémies sans foyer, les fasciites nécrosantes, les érysipèles ainsi que les arthrites septiques, les ostéomyélites, les endocardites et les endométrites. La *Figure 31* indique le nombre d'infections invasives par années. On retrouve qu'elles sont majoritaires par rapport aux infections non invasives sur les trois dernières années étudiées (2017, 2018 et 2019) ainsi qu'en 2015.

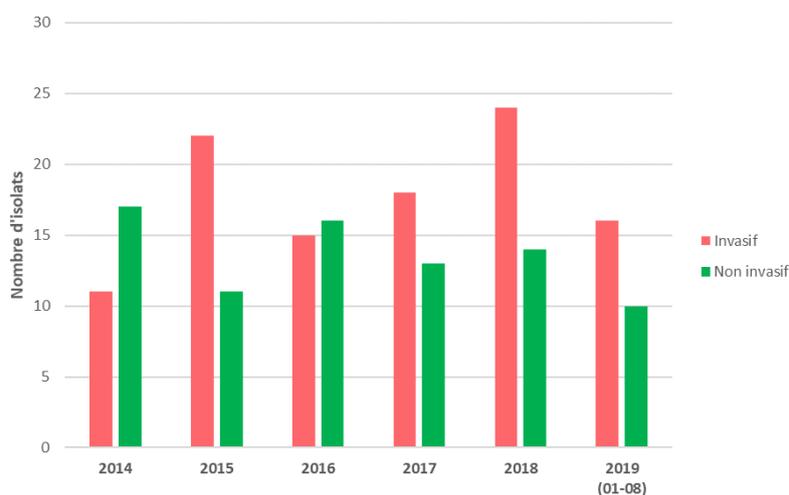


Figure 31. Nombre d'infections invasives et non invasives par année des SGA.

Parmi les 187 infections, nous avons retrouvé **42 états de choc septique associés (22,5%)** et **10 cas de SCTS (5,3%)**. La *Figure 32* indique le nombre de chocs septiques et de SCTS associés aux infections : on observe que **17 fasciites nécrosantes étaient associées à un état de choc** et **5 fasciites nécrosantes étaient associées à un SCTS**. Six érysipèles étaient associés à un état de choc septique, aucun érysipèle n'était associé à un SCTS. Un cas de cellulite a été associé à un état de choc septique. On a retrouvé 12 septicémies sans foyer associées à un état de choc septique, et 4 septicémies sans foyer associées à un SCTS. Une arthrite septique avait été associée à un état de choc septique. Les deux cas d'endocardites étaient associés à un état de choc septique. Une endométrite était en même temps associée à un état de choc septique et à un SCTS (Cette patiente de 35 ans avait été admise en réanimation pour choc streptococcique sur une endométrite à SGA en 2015). L'abcès gynécologique qui était associé un état de choc septique était l'abcès de paroi retrouvé au septième jour de la césarienne.

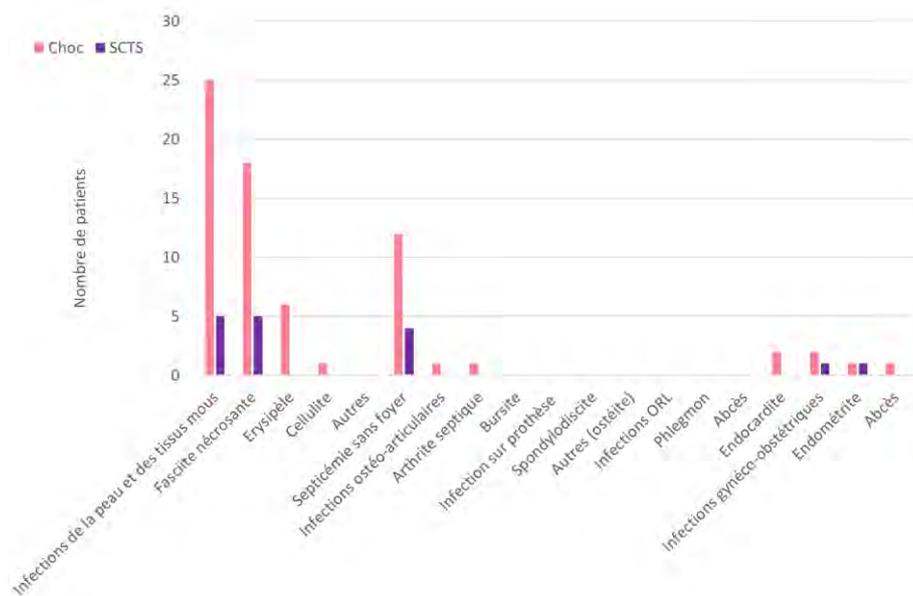


Figure 32. Répartition des états de chocs et des SCTS parmi les 187 patients.

La *Figure 33* représente la fréquence des chocs septiques et des SCTS lors de l'infection, en fonction du type d'infection. Nous avons retrouvé, dans notre étude, que la fasciite nécrosante était associée à un choc septique dans 69,2% des cas et à un SCTS dans 19,2% des cas. L'érysipèle était associé à un choc septique dans 23,0% des cas et à aucun SCTS. Les septicémies sans foyer étaient associées à un choc septique dans 30,7% des cas et à un SCTS dans 10,3% des cas. Les deux cas d'endocardite étaient associés à 100% à un état de choc septique. Les endométrites étaient associées à un choc septique dans 33% des cas et à un SCTS dans 33,3% des cas. L'arthrite septique était associée à un choc septique dans 11,1% des cas, la cellulite dans 4,7% des cas.

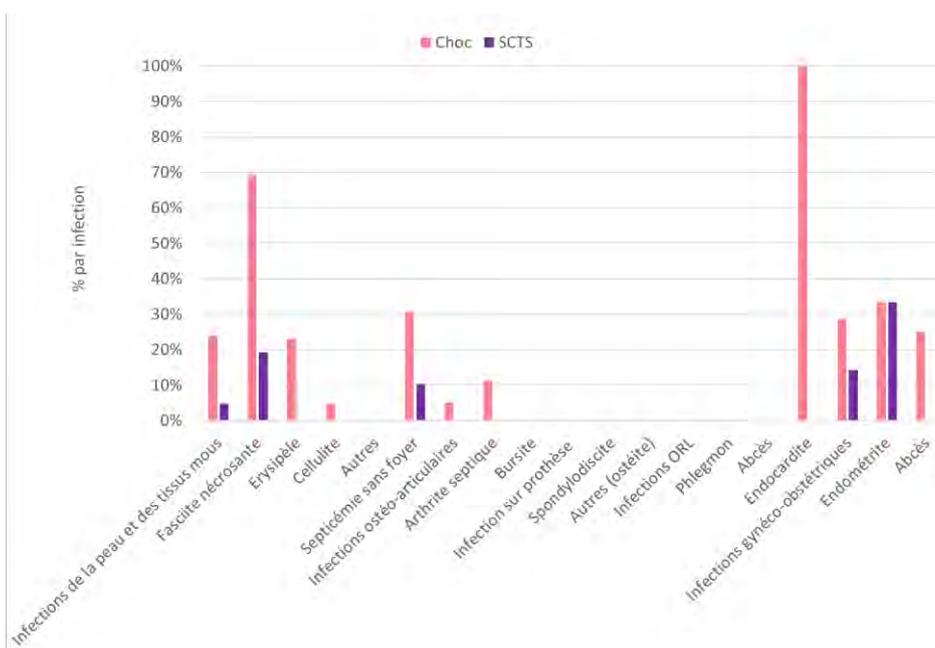


Figure 33. Pourcentage de patients avec états de choc ou SCTS selon le type d'infection.

1.4. Répartition des groupages

Sur 187 isolats de SGA, 76 ont été sérogroupés et 100% des souches testées groupaient en A. Etant donné la fiabilité de l'identification par spectrométrie MALDI-TOF, le groupage n'est plus nécessaire ; il n'est donc pas réalisé systématiquement (ce qui explique que le sérotype n'est disponible que pour 76 souches).

1.5. Génotype *emm*

Nous avons isolé **24 génotypes *emm* différents**, pour un total de 103 isolats envoyés au CNR pour typage des profils toxiques. Les génotypes les plus fréquents étaient : ***emm1*** (n=20, 19,4%), ***emm89*** (n=15, 14,6%), ***emm3*** (n=11, 10,7%), ***emm12*** (n=10, 9,7%), Ces quatre types *emm* représentent 54,3% de l'ensemble des isolats étudiés (Figure 34).

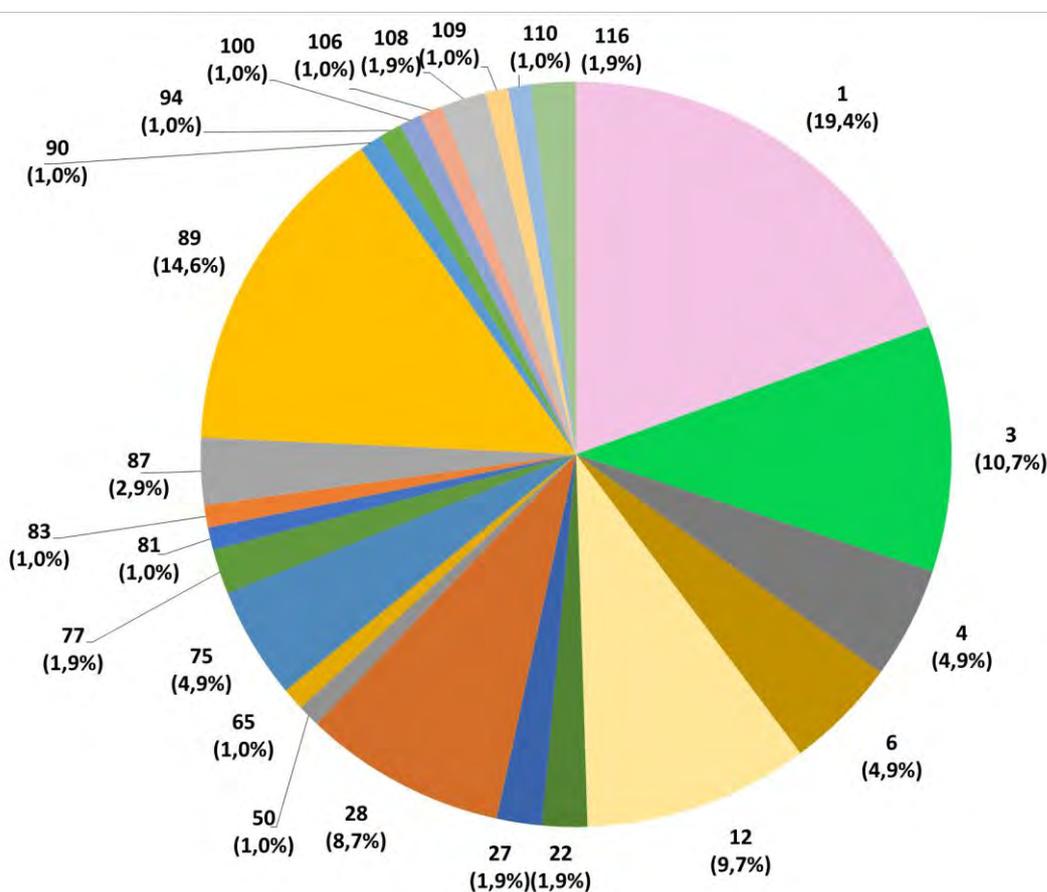


Figure 34. Répartition des 24 génotypes *emm* (n= 103).

La distribution par années (Figure 35) montre une distribution très variable d'une année sur l'autre, avec une grande variabilité et diversité de génotype *emm* observés. En 2014, 2018 et 2019, un grand nombre de génotypes différents étaient retrouvés ; alors qu'en 2016 et 2017, 2 ou 3 génotypes étaient prédominants. On constate aussi sur cette figure que le génotype *emm1* est le plus fréquent de 2014 à 2016, puis la tendance s'inverse, au profit de l'émergence des autres génotypes majoritaires : *emm89*, *emm12*.

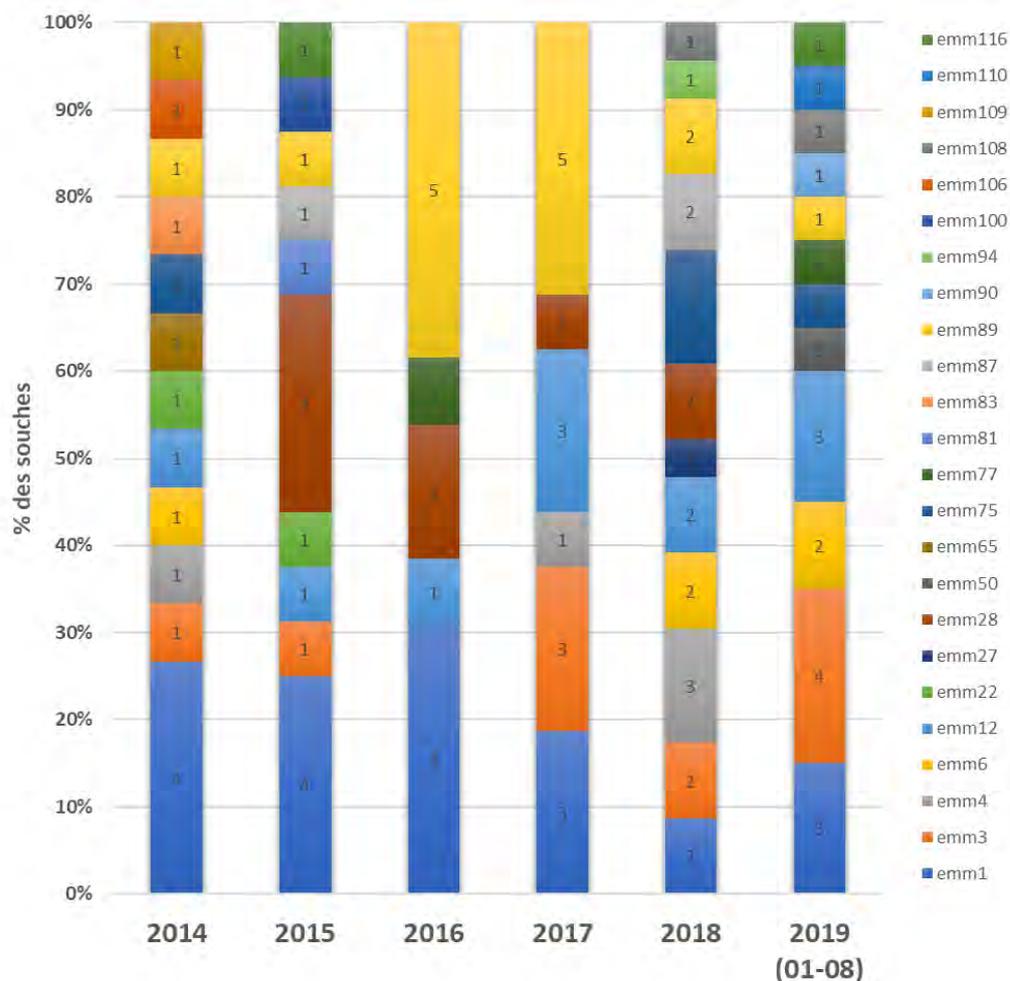


Figure 35. Fréquence des génotypes *emm* entre 2014 et 2019.

Nous avons constaté une association entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Tableau IX). Les souches *emm89* étaient les plus nombreuses parmi les cas d'infections ostéoarticulaires (50%). Les souches *emm108* étaient associées aux érysipèles (18,7%). Les souches *emm1* sont associés aux infections invasives : fasciite nécrosante (31,25%), érysipèle (18,7%), septicémie sans foyer (19,2%), endocardite (50%) et infections gynéco-obstétriques (25%). Pour les états de choc septique, les principaux génotypes associés étaient : *emm1* (50%), *emm3* (22,2%), *emm28* (13,6%), *emm4* (4,5%), *emm87* (4,5%) et *emm89* (4,5%). Pour les SCTS, les deux seuls génotypes associés étaient *emm1* (66,6%) et *emm3* (33,3%).

Tableau IX. Lien entre les manifestations cliniques et les génotypes emm.

		Nombre de souches (%)																								
		Génotypes emm																								
Manifestations cliniques	(nombre) %	emm1	emm3	emm4	emm6	emm12	emm22	emm27	emm28	emm50	emm65	emm75	emm77	emm81	emm83	emm87	emm89	emm90	emm94	emm100	emm106	emm108	emm109	emm110	emm116	
Infections de la peau et des tissus mous	n=52 (50,5)	10 (9,6)	5 (4,8)	4 (3,8)	2 (1,9)	4 (3,8)	1 (1)	1 (1)	5 (4,8)	1 (1)	1 (1)	3 (2,9)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1,9)	4 (3,8)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (2,9)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
Fasciite nécrosante	n=18 (17,5)	5 (4,8)	3 (2,9)	1 (1)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Erysipèle	n=18 (17,5)	4 (3,8)	2 (1,9)	1 (1)	2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cellulite	n=7 (6,8)	1 (1)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Autres	n=9 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
Septicémie sans foyer	n=30 (29,1)	5 (4,8)	4 (3,8)	1 (1)	2 (1,9)	5 (4,8)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)					
Infections ostéo-articulaires	n=12 (11,7)	2 (1,9)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)					
Arthrite septique	n=5 (4,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bursite	n=3 (2,9)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infection sur prothèse	n=2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Spondylodiscite	n=1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Autres (ostéite)	n=1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infections ORL	n=2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Phlegmon	n=2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Abcès	n=0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Endocardite	n=2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infections gynéco-obstétriques	n=5 (4,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Endométrite	n=3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Abcès	n=2 (1,9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TOTAL	n=103 (100)	20 (19,4)	11 (10,7)	5 (4,9)	5 (4,9)	10 (9,7)	2 (1,9)	1 (1)	9 (8,7)	1 (1)	1 (1)	5 (4,9)	2 (1,9)	1 (1)	1 (1)	3 (2,9)	15 (14,6)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (2,9)	1 (1)	1 (1)	2 (1,9)	
Choc septique associé	n=27 (26,2)	12 (11,5)	5 (4,8)	1 (1)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	4 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)					
SCTS associé	n=6 (5,8)	4 (3,8)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

1.6. Profil des toxines et superantigènes

SpeB appartenant au core génome de SGA et codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches sauf une (probable délétion). ***SpeA* était associé aux souches de génotype *emm1* et *emm3*** alors qu'il était absent des souches de génotype *emm4*, *emm12*, *emm87* et *emm89*. Le génotype *emm1* et le génotype *emm22* sont les seuls génotypes possédant une combinaison de cinq toxines (*speA speB speC sic smeZ* pour *emm1*, *speA speB speC ssa smeZ* pour *emm22*) (Figure 36). **A noter qu'il n'existe pas un profil toxines/superantigènes spécifiques de chaque type *emm*.**

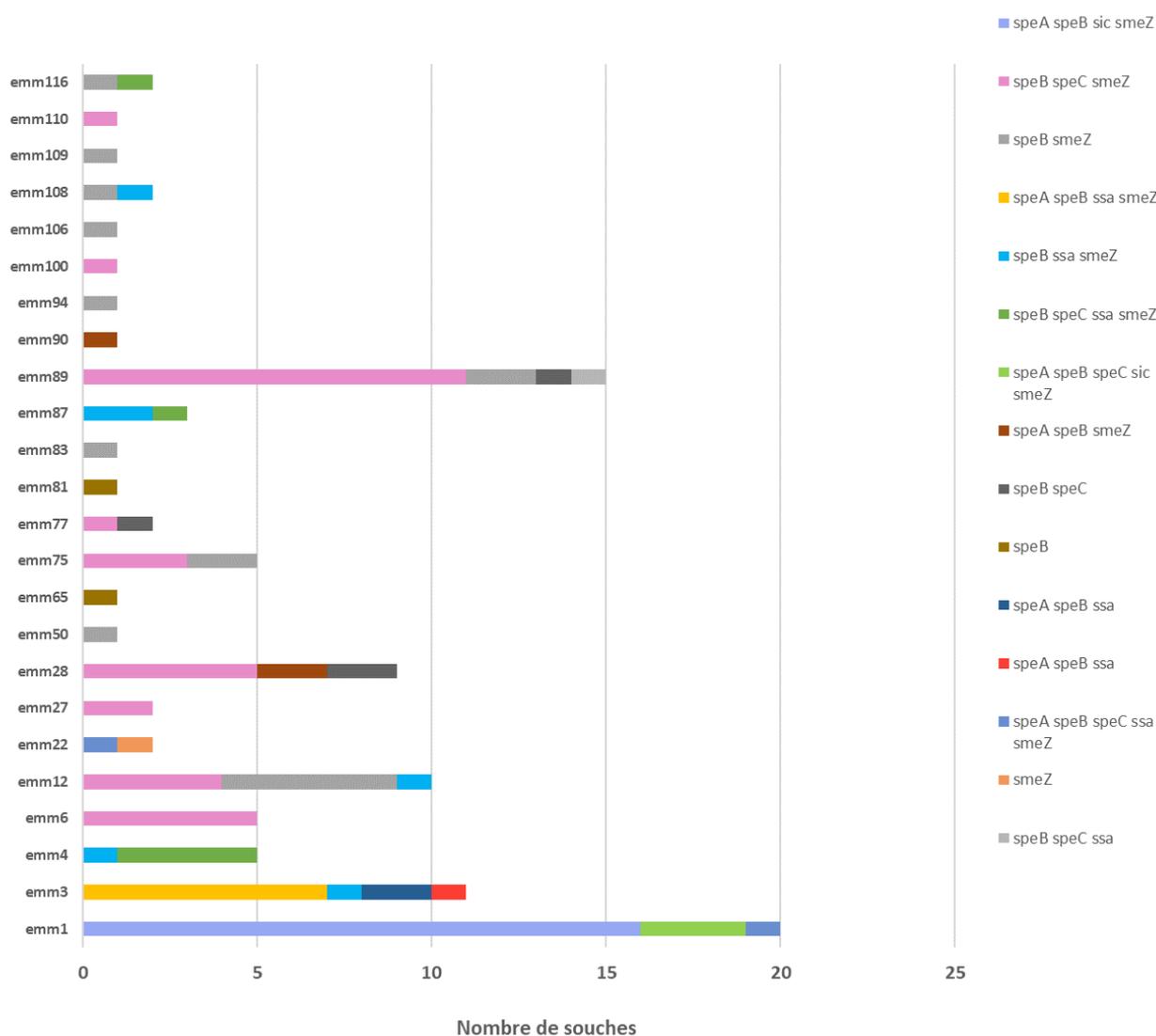


Figure 36. Caractérisation moléculaire des combinaisons de gènes de super-antigène et de toxines en fonction du génotype *emm* des SGA

1.7. Focus : La fasciite nécrosante

La fasciite nécrosante étant une des pathologies les plus graves causée par le SGA, nous allons détailler les résultats. La fasciite représente 13,9% (n=26) de notre nombre total d'isolats (n=187). Elle était retrouvée dans 50% des cas chez les femmes, et 50% chez les hommes. De 2014 à 2019, nous n'avons pas constaté ni augmentation ni diminution, le nombre de fasciites nécrosantes a varié suivant les années (Figure 37).

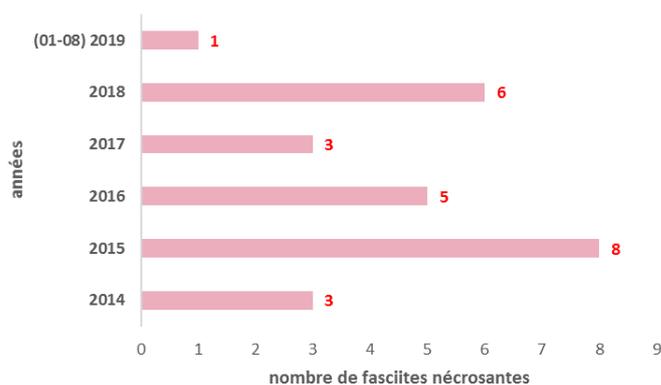


Figure 37. Représentation du nombre de fasciites nécrosantes par années.

Elle était corrélée à un état de choc septique dans 65,3% des cas et à un SCTS dans 19,2% des cas (Tableau IX). Elle était associée principalement aux génotypes *emm1* (27,7%), *emm28* (16,6%) et *emm3* (16,6%), *emm12* (11,1%) et *emm75* (11,1%) (Figure 38)

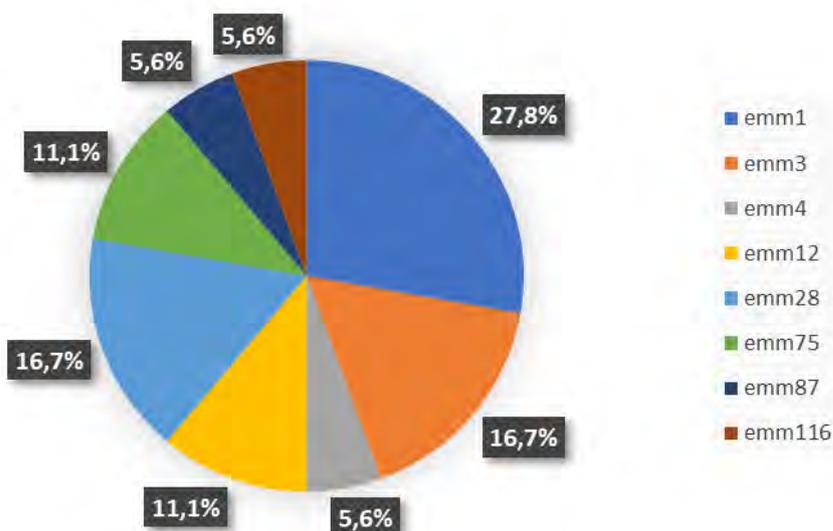


Figure 38. Fréquence des génotypes emm associés aux fasciites nécrosantes dans notre étude.

Tableau X. Représentation des états de choc par années pour les cas de fasciites nécrosantes (n= 26).

	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (01-08)
Avec choc	2	5	3	3	3	1
Sans choc	1	3	2	0	3	0

Dix-huit souches isolées de fasciites nécrosantes sur les 26 ont été génotypées. Si l'on regarde les génotypes *emm* qui étaient associées avec les fasciites nécrosantes compliquées de choc septique, on retrouve que les génotypes majoritaires sont : *emm1*, *emm3*, *emm28* (Figure 39).

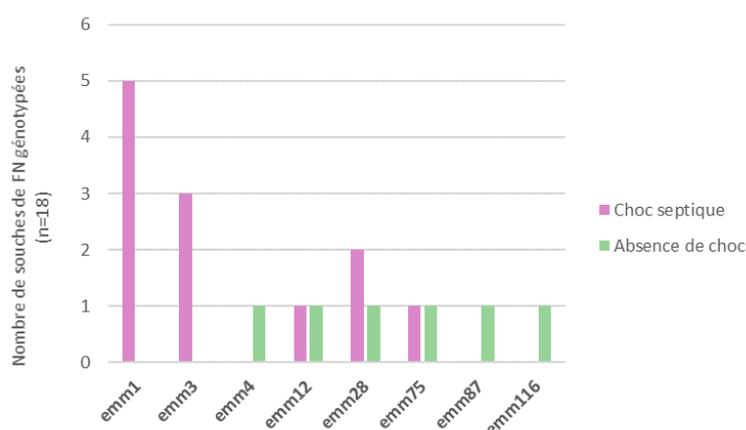


Figure 39. Représentation des états de choc associés à la fasciite nécrosante suivant le génotype *emm*.

1.8. Résistance aux antibiotiques

Toutes les souches étaient sensibles aux bêta-lactamines, à la vancomycine, et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Le taux de résistance à l'érythromycine était de 21,9% (41 souches sur 187 isolats). Sur ces 41 souches, trois ont été génotypées. Le gène *ermB* a été retrouvé chez deux souches invasives *emm89* et *emm1* (pour les deux souches, la clinique était un érysipèle associé à une bactériémie). Le gène *ermA* a été retrouvé chez une souche *emm77*, responsable d'une bactériémie isolée. Nous n'avons pas retrouvé de gènes *mef(A)* dans notre étude (mais très faible nombre de souches génotypées).

Le taux global de résistance à la tétracycline était de 14,9 % (28 souches sur 187 isolats). Sur les 28 souches résistantes, dix ont été génotypées. Ces dix souches ont donné 10 génotypes *emm* différents : *emm22*, *emm65*, *emm77*, *emm83*, *emm89*, *emm90.2*, *emm100*, *emm108*, *emm110*, *emm116.1*. Neuf souches, (soit 90 %) des souches résistantes à la tétracycline génotypées étaient porteuses de *tet(M)*, et une souche (soit 10%) était porteuse de *tet(O)*. On observe que la

résistance à l'érythromycine était plus importante en 2014 qu'en 2019, et que la résistance à la tétracycline était variable suivant les années (Figure 40).

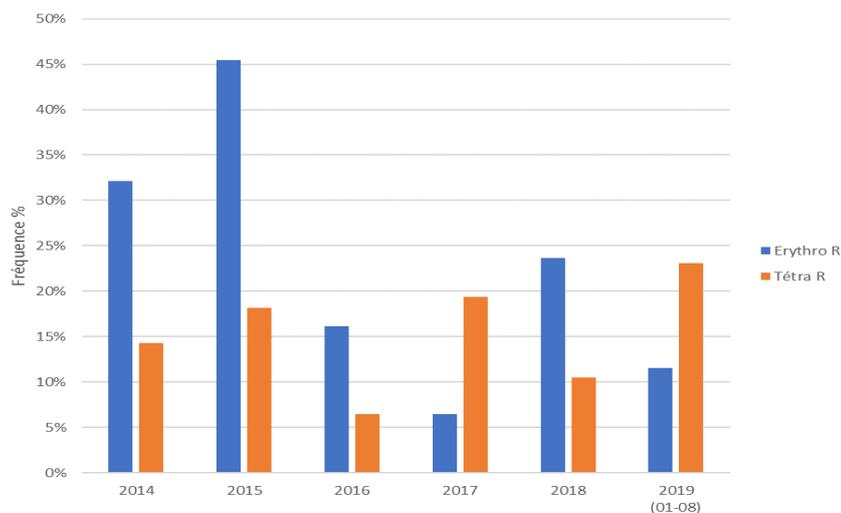


Figure 40. Fréquence de la résistance à l'Erythromycine et à la Tétracycline de 2014 à 2019.

Cependant, nous avons retrouvé des discordances au niveau de la résistance entre l'érythromycine testée dans le laboratoire et testée au CNR. Effectivement, sur 41 souches trouvées résistantes à l'érythromycine dans le laboratoire, 6 souches ont été rendues sensibles par le CNR. Nous avons un taux de discordance de 14,6 % en ne prenant que les souches résistantes à l'érythromycine envoyées et testées aux CNR.

II. Infections à SDSE au CHU de Toulouse 2014-2019

2.1. Répartition temporelle et démographique

Nous avons sélectionné **146 souches de SDSE** isolées entre le 01 janvier 2014 et le 23 août 2019 au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse. Nos résultats retrouvent 146 souches de SDSE, pour 144 patients et 146 prélèvements.

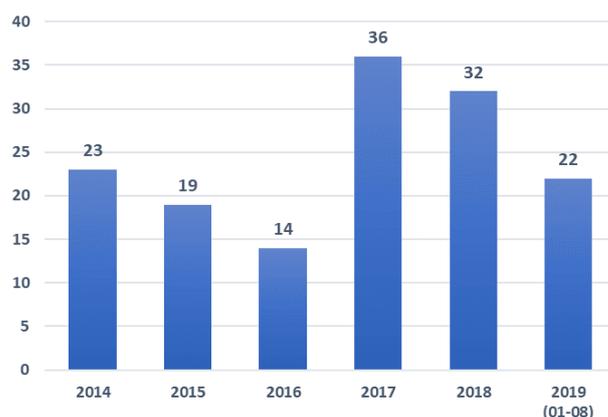


Figure 41. Nombre total de souches de SDSE incluses par année.

La *Figure 41* indique la répartition des souches par année. Il y a une augmentation du nombre de souches à partir de l'année 2017. En 2019, nous ne pouvons pas conclure car notre étude s'arrête au 23 août.

2.2. Caractéristiques des patients

La **tranche d'âge des patients était de 18 à 94 ans**. L'**âge médian des patients était de 69 ans** et la moyenne était de 64 ans. 51,3% des cas concernaient des hommes. La *Figure 42* indique la répartition des SDSE en fonction de la tranche d'âge et du genre : les infections à SDSE sont plutôt rencontrées chez la femme de moins de 39 ans et après 65 ans. Les hommes sont majoritaires entre 40 et 65 ans.

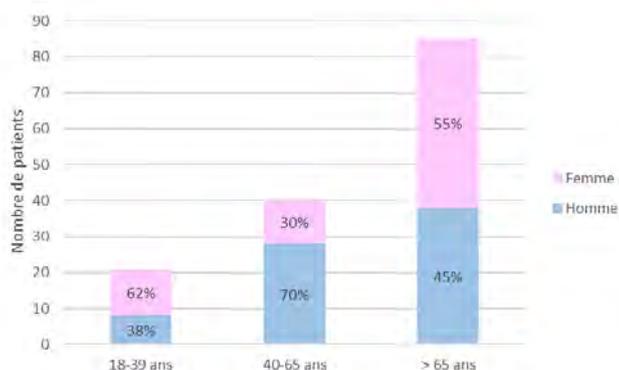


Figure 42. Répartition des cas d'infections à SDSE par tranches d'âge et par genre.

La Figure 43, qui indique la distribution des souches de SDSE selon le genre, l'âge et l'année d'isolement montre cette augmentation brutale de cas isolés en 2017, avec une surreprésentation chez les plus de 65 ans, hommes ou femmes ; cette répartition reste assez similaire en 2018.



Figure 43. Caractéristiques démographiques des souches de SDSE isolés entre 2014 et 2019.

2.3. Présentation clinique

Nous avons recueilli **146 prélèvements**, réparti en **75 hémocultures (51,4%)**, **42 prélèvements de la peau et des tissus mous (28,8%)**, **27 prélèvements ostéoarticulaires (18,5%)** et 2 prélèvements ORL (1,4%). La répartition en pourcentage des prélèvements dont sont issus les souches analysées est indiquée dans la Figure 44.

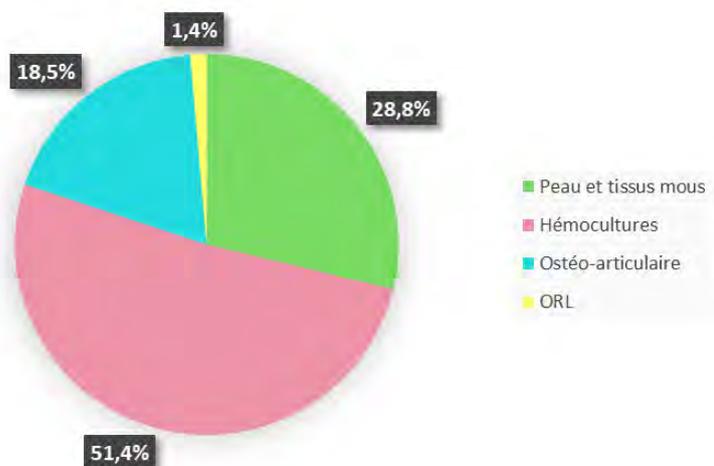


Figure 44. Type de prélèvements dont sont issus les souches de SDSE analysées.

Le nombre total d'infections est de 146. Dans l'ordre de fréquence, on retrouvait d'abord les infections de la peau et des tissus mous (n= 75, 51,4%), (incluant 9 fasciites nécrosantes (6,2%) 32 cas d'érysipèle (21,9%), 6 cellulites (4,1%), 28 (19,2%) autres infections ; les septicémies sans foyer (n= 39, 26,7%), puis les infections ostéoarticulaires (n= 29, 19,9%) dont 3 arthrites septiques (2,1%) 5 bursites (3,4%), 12 infections sur prothèse (8,2%), 2 spondylodiscites (1,4%) ; une infection ORL (0,6%) constituée d'un phlegmon péri-amygdalien, une endocardite (0,7%) et un abcès gynécologique (0,7%) (Figure 45).

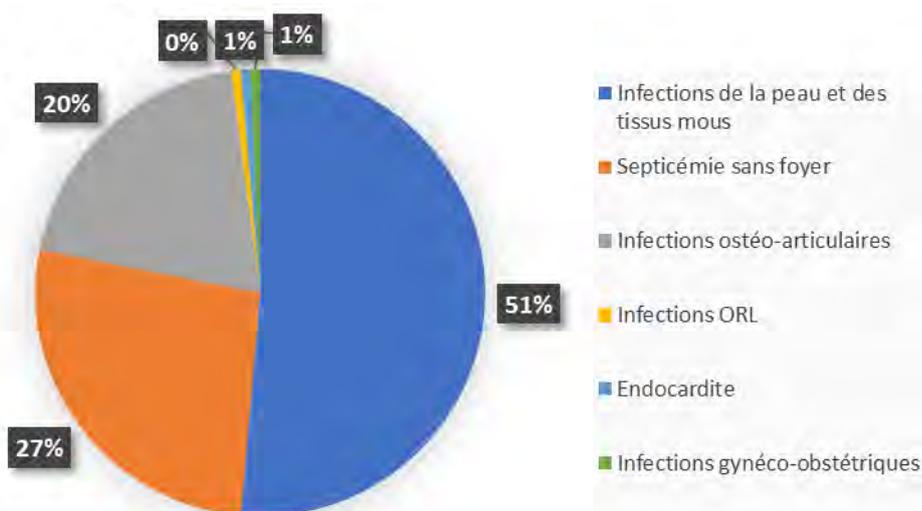


Figure 45. Manifestations cliniques des cas d'infections à SDSE.

Le *Tableau XI* montre les manifestations cliniques des souches de SDSE selon le genre et la tranche d'âge. Parmi les infections de la peau et des tissus mous (n= 75, 51,4%), on retrouve 9 cas de fasciite nécrosante (6,2%) surreprésentées chez les femmes ; 32 cas d'érysipèle (21,9%) représentés majoritairement par les femmes de plus de 65 ans (59,3%), 6 cas de cellulite (4,1%) et 28 prélèvements autres (surinfection de plaie, abcès d'une maladie de Verneuil, péri-onyxis, kyste surinfecté (19,1%). Les septicémies sans foyer (n= 39, 26,7%) sont retrouvées pour la plupart chez les patients de plus de 65 ans, tous sexes confondus. Parmi les infections ostéoarticulaires (n= 29, 19,8%), les infections sur prothèse sont importantes (n=12) et concerne chaque tranche d'âge et chaque genre. Il y a eu un cas d'endocardite, chez un patient qui souffrait d'une spondylodiscite et d'un érysipèle à SDSE associés, hospitalisé au SMIT en 2019.

Tableau XI. Manifestations cliniques des souches de SDSE selon le genre et la tranche d'âge

		Tranche d'âge (années)					
		18-39		40-65		> 65	
Manifestations cliniques	(nombre) %	H	F	H	F	H	F
Infections de la peau et des tissus mous	n=75 (51,4)	2 (1,4)	7 (4,8)	12 (8,2)	8 (5,5)	17 (11,6)	29 (19,9)
Fasciite nécrosante	n=9 (6,2)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0)	3 (2,1)
Erysipèle	n=32 (21,9)	0 (0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0)	9 (6,2)	19 (13)
Cellulite	n=6 (4,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0)	2 (1,4)
Autres	n=28 (19,2)	1 (0,7)	5 (3,4)	6 (4,1)	3 (2,1)	8 (5,5)	5 (3,4)
Septicémie sans foyer	n=39 (26,7)	0 (0)	3 (2,1)	6 (4,1)	4 (2,7)	14 (9,6)	12 (8,2)
Infections ostéo-articulaires	n=29 (19,9)	6 (4,1)	2 (1,4)	9 (6,2)	0 (0)	6 (4,1)	6 (4,1)
Arthrite septique	n=3 (2,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)
Bursite	n=5 (3,4)	1 (0,7)	0 (0)	3 (2,1)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Infection sur prothèse	n=12 (8,2)	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0)	2 (1,4)	4 (2,7)
Spondylodiscite	n=2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autres (ostéite)	n=7 (4,8)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	3 (2,1)	0 (0)
Infections ORL	n=1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Phlegmon	n=1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Abcès	n=0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endocardite	n=1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections gynéco-obstétriques	n=1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endométrite	n=0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abcès	n=1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	n=146 (100)	8 (5,5)	13 (8,9)	28 (19,2)	12 (8,2)	38 (26)	47 (32,2)
Choc septique associé	n=11 (7,5)	2 (1,4)	0 (0)	3 (2,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (2,1)
SCTS associé	n=0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total choc et SCTS	n=11 (7,5)	2 (1,4)	0 (0)	3 (2,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (2,1)

Nous avons retrouvé **86 infections invasives sur les 146 isolats**, soit **58,9%**. Pour rappel, les infections invasives sont les fasciites nécrosantes, les érysipèles, les septicémies sans foyer, les arthrites septiques, les spondylodiscites, les endocardites et les endométrites. La *Figure 46*, qui montre le nombre d'infections invasives par années, montre une forte augmentation des cas d'infections invasives à partir de 2017, alors que le nombre d'infections non invasives reste stable.

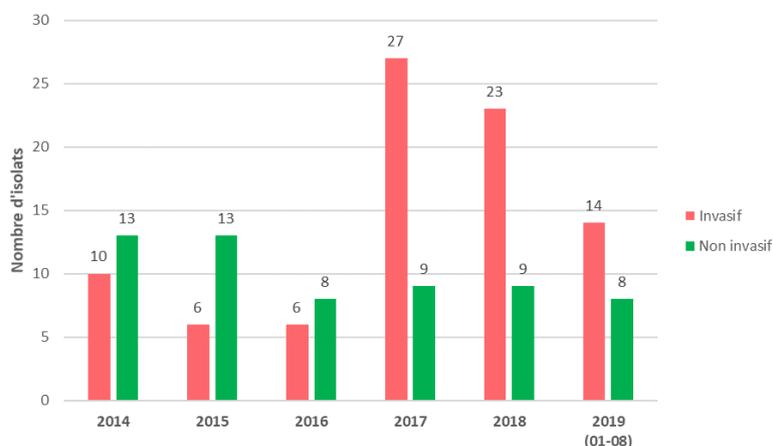


Figure 46. Nombre d'infections invasives et non invasives par année pour le SDSE.

Parmi les 146 infections à SDSE, nous avons retrouvé **11 états de choc septique associés (7,5%)**. La *Figure 47* illustre le nombre de chocs septiques associés aux infections : on observe que six fasciites nécrosantes, deux érysipèles, deux bactériémies sans foyer et une infection sur prothèse étaient associés à un état de choc septique. Aucun SCTS n'a été observé.

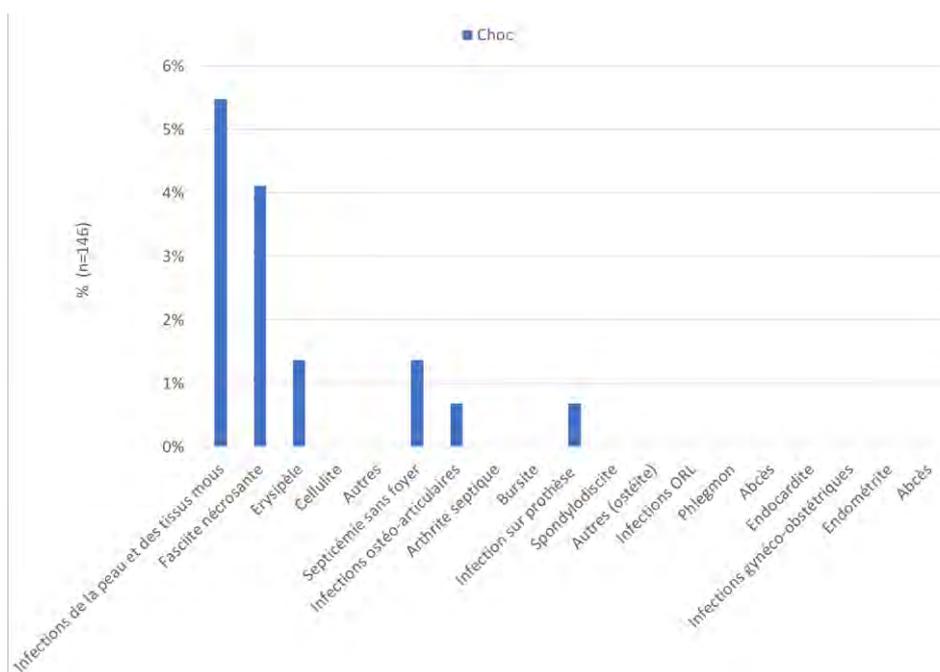


Figure 47. Répartition des états de chocs parmi les infections à SDSE (n=146).

Nous avons retrouvé que la fasciite nécrosante était associée à un choc septique dans 66,6% des cas. L'érysipèle était associé à un choc septique dans 6,25% des cas. Les septicémies sans foyer étaient associées à un choc septique dans 6,25% des cas. L'infection ostéoarticulaire sur prothèse était associée à un choc septique dans 8,3% des cas (Figure 48).

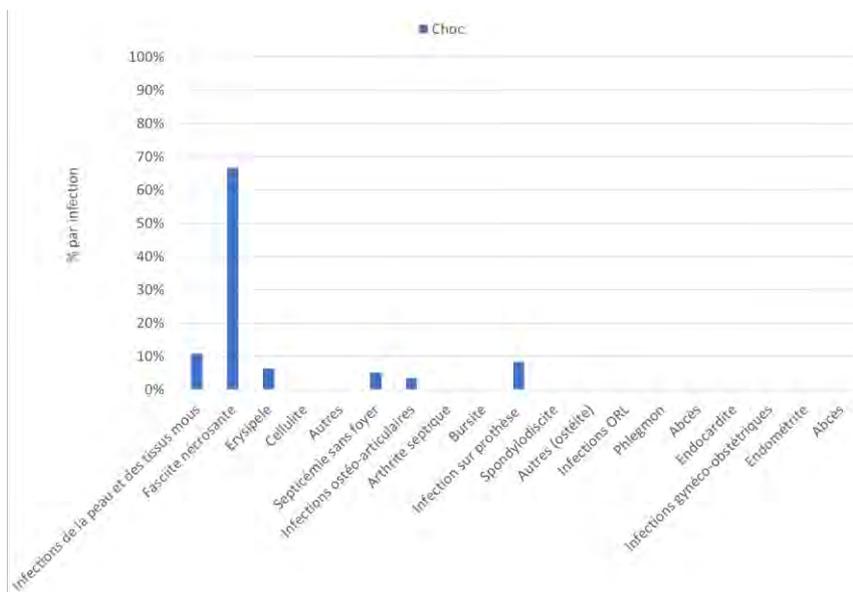


Figure 48. Pourcentage de patients avec états de choc selon le type d'infection à SDSE.

2.4. Répartition des groupages

Sur 146 souches, 113 souches ont été sérogroupées : **72 souches (63,7%) groupaient en G**, **34 souches (30,1%) groupaient en C** et **5 souches (4,4%) groupaient en A** (Figure 49). Les cinq souches groupant en A ont été envoyées au CNR : une souche était responsable d'une bactériémie associée à un érysipèle (le prélèvement était une hémoculture), une souche était responsable d'une septicémie sans foyer (le prélèvement était également une hémoculture). Les trois autres souches appartenaient au même patient, qui avait une infection de prothèse totale de hanche gauche associée à une arthrite septique du genou et de la hanche gauche ; les trois prélèvements étaient une hémoculture, du liquide articulaire du genou gauche et un prélèvement de tissus mous de la hanche gauche.

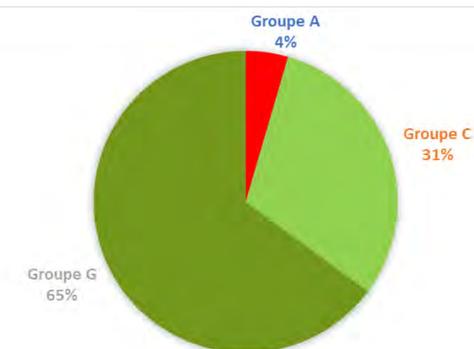


Figure 49. Répartition des groupages pour le SDSE : groupe G, groupe C, groupe A.

2.5. Résistance aux antibiotiques

Le taux de résistance à l'érythromycine était de 46,5% (68 souches sur 146 isolats). Nous observons un fort taux de résistance à l'érythromycine en 2014 qui est de 78%, puis la résistance diminue légèrement au fil des années pour être à 32% en 2019 (Figure 50). Le taux global de résistance à la tétracycline était de 26,7% (39 souches sur 146 isolats)

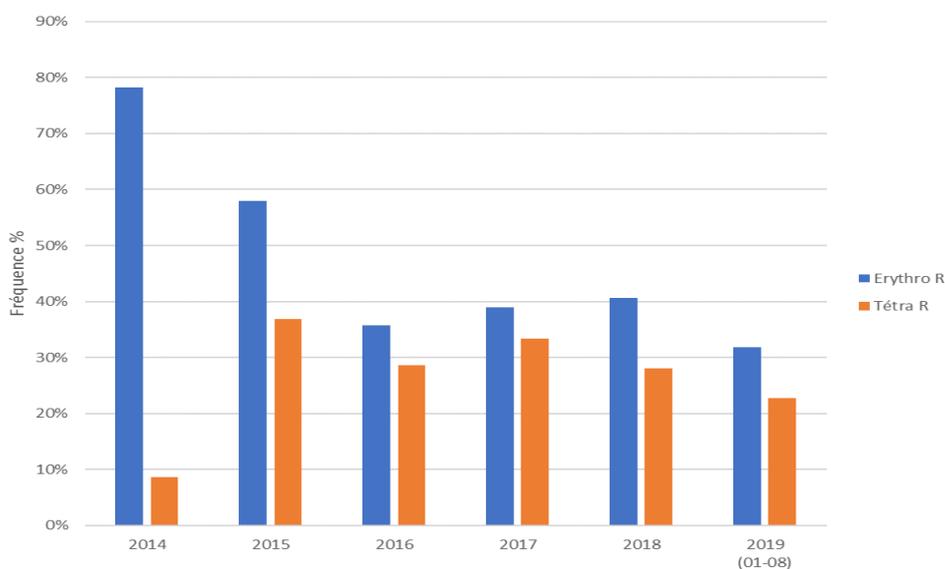


Figure 50. Fréquence de la résistance à l'Erythromycine et à la Tétracycline de 2014 à 2019 chez les souches de SDSE.

2.6. Résultats du CNR

Pour les trois souches de SDSE groupant en A, (Tableau XII) le CNR Streptocoques a retrouvé : une souche responsable d'une bactériémie associée à une arthrite septique a confirmé le groupage en A, et a montré un génotype *stG245*, une toxine *Spegg* positive, une résistance à la tétracycline sans gène *tet* détecté et à l'érythromycine avec le gène *mef(A)* positif. Une souche responsable d'une septicémie sans foyer a retrouvé le groupage en A, un génotype *stG652*, des toxines *Spegg* négatives, une résistance à la tétracycline sans gène *tet* détecté, et une sensibilité à l'érythromycine. La troisième souche qui groupait en A également au CNR, responsable d'une septicémie sans foyer avait également le génotype *stG652*, mais les toxines *Spegg* positives ; une résistance à la tétracycline sans gène *tet* retrouvé, et une sensibilité à l'érythromycine.

Pour les cinq souches de SDSE responsables de fasciites nécrosantes, (Tableau XII) le CNR Streptocoques a retrouvé trois souches groupant en G et deux souches groupant en C. Parmi les souches, certaines étaient du même génotype : deux souches étaient de génotype *stC74A*, deux souches étaient de génotype *stG652*. La souche restante était de génotype *stG62647*. Trois

souches sur les cinq possédaient les toxines *Spegg*. Quatre souches sur les cinq étaient sensibles à la tétracycline, la seule souche résistante à la tétracycline possédait le gène *tet(O)*. Quatre souches sur cinq étaient sensibles à l'érythromycine, la seule souche étant résistante à l'érythromycine possédait le gène *erm(A)*.

En résumé, nous avons retrouvé 5 génotypes différents : les génotypes les plus fréquemment retrouvés étaient *stG485* (n=2 ; 25%), *stG652* (n=2 ; 25%) et *stGC74A* (n=2 ; 25%). Les deux autres génotypes minoritaires étaient *stG62647* (n=1 ; 12,5%) et *stG245* (n=1 ; 12,5%). Etant donné le faible nombre de souches envoyées, il est difficile de conclure. Cependant, il ne semble pas y avoir de lien groupe/protéine M (*stG485* est retrouvé chez des souches groupant en G et en C) ; et pas de lien entre protéine M et profil toxinique, comme déjà noté pour le SGA.

Les deux souches résistantes à l'érythromycine possédaient chacune un gène de résistance (une souche possédait le gène *mef(A)*, l'autre souche possédait *erm(A)*). Il y avait 50 % (n=4) de résistance à la tétracycline, mais seule une souche qui était résistante possédait un gène de résistance (gène *tet(O)*) (Tableau XII).

Tableau XII : Résultats du CNR Streptocoque des souches de SDSE.

No	Pathologie	Groupe	Génotype	Toxines	Résistance érythromycine	Résistance tétracycline
1	arthrite septique et bactériémie	A	<i>stG245</i>	<i>Spegg</i> +	oui [<i>mef(A)</i> +]	oui [<i>tet</i> -]
2	septicémie sans foyer	A	<i>stG652</i>	<i>Spegg</i> -	non	oui [<i>tet</i> -]
3	septicémie sans foyer	A	<i>stG652</i>	<i>Spegg</i> +	non	oui [<i>tet</i> -]
4	fasciite nécrosante	G	<i>stC74A</i>	<i>Spegg</i> -	oui [<i>erm(A)</i> +]	non
5	fasciite nécrosante	G	<i>stC74A</i>	<i>Spegg</i> -	non	non
6	fasciite nécrosante	G	<i>stG485</i>	<i>Spegg</i> +	non	non
7	fasciite nécrosante	C	<i>stG485</i>	<i>Spegg</i> +	non	oui [<i>tet O</i> +]
8	fasciite nécrosante	C	<i>stG62647</i>	<i>Spegg</i> +	non	non

III. Comparaison SGA/SDSE

Une fois posées les caractéristiques des infections à SGA et à SDSE, il est intéressant de regarder quelles sont les points communs et les différences entre les deux (ceci est résumé dans le *Tableau XIII page suivante*).

Le nombre de cas par an est relativement semblable pour les deux germes. Concernant les caractéristiques des patients, les infections à SDSE semblent survenir chez des patients plus âgés (âge médian 69 ans pour les infections à SDSE contre 47 ans pour les infections à SGA). Le sexe ratio est cependant identique.

D'un point de vue clinique, on retrouve dans les deux cas, une proportion équivalente de bactériémie sans foyer (26,7% pour SDSE vs. 20,9% pour SGA), et d'infections de la peau et des tissus mous (51,4% pour SDSE vs. 56,1% pour SGA). En revanche, il semble que les souches de SDSE soient plus fréquemment isolées dans les IOA (19,9% vs. 10,7% pour SGA). Concernant ces IOA, en excluant les ostéites, il ne semble par contre ne pas y avoir de différence en termes de proportion d'infections monomicrobiennes (47% pour SDSE vs. 42% pour SGA).

En s'intéressant à la fasciite nécrosante, on se rend compte que cette pathologie ne touche pas de manière identique les hommes et les femmes suivant si la fasciite nécrosante est à SGA ou à SDSE. Pour le SGA, nous retrouvons 50% d'hommes et 50% de femmes ; pour le SDSE ce sont 67% de femmes et 33% d'hommes qui étaient touchés. Les fasciites nécrosantes restent un tableau clinique plus fréquent avec le SGA (26 cas, 13,9%) qu'avec le SDSE (9 cas, 6,2%). De 2014 à 2019, nous n'avons pas constaté une augmentation ni une diminution, le nombre de fasciites nécrosantes a varié suivant les années. (*Figure 51*)

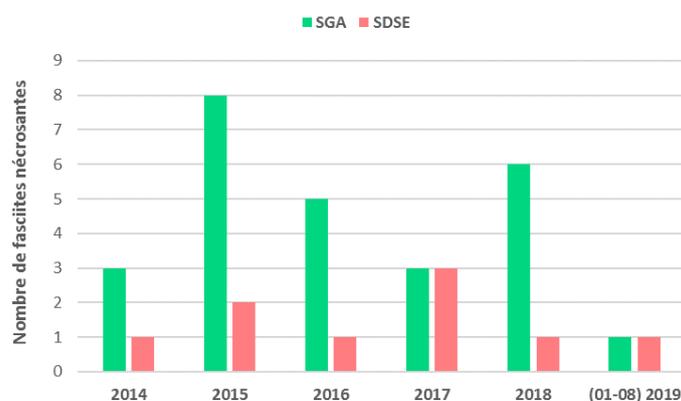


Figure 51. Nombre de fasciites nécrosantes par années pour le SGA et le SDSE.

Le pourcentage d'infections invasives est sensiblement le même pour les deux espèces (58,9% pour SDSE et 56,7% pour SGA). Mais les infections invasives à SDSES semblent moins souvent associées à un choc septique et/ou SCTS (7,5% pour SDSE vs. 22,4% pour SGA).

Tableau XIII. Comparaison entre SGA et SDSE.

	SGA (n=185)	SDSE (n=146)
Âge médian (intervalle)	47 ans (18-97)	69 ans (18-94)
Hommes (%)	59,3%	51,3%
Prélèvements (%)		
Hémocultures	80 (41,5%)	75 (51,4%)
Abcès, tissus, Biopsies (SSTI ¹)	80 (41,5%)	42 (28,8%)
Os, articulation (IOA ²)	17 (8,8%)	27 (18,5%)
Gorge, phlegmon, abcès pharyngé... (ORL ³)	16 (8,3%)	2 (1,4%)
Type d'infections (%)		
Bactériémies sans foyer	39 (20,9%)	39 (26,7%)
Infections peau et tissus mous (SSTI)	105 (56,1%)	75 (51,4%)
Infections ostéoarticulaires (IOA)	20 (10,7%)	29 (19,9%)
Infections sphère ORL	14 (7,5%)	1 (0,7%)
Infections invasives +/- choc (%)		
Infections invasives	106 (56,7%)	86 (58,9%)
Dont choc septique	42 (22,4%)	11 (7,5%)
Dont SCTS ⁴	10 (5,3%)	0
Résistance aux antibiotiques		
Erythromycine	41 (21,9%)	68 (48,5%)
Tétracycline	28 (14,9%)	39 (26,7%)

Concernant la résistance aux antibiotiques, les souches de SDSE semblent plus résistantes que celles de SGA (érythromycine 46,5% vs. 21,9% ; tétracycline 26,7% vs. 14,6%). De façon intéressante on observe une évolution similaire pour les deux espèces entre 2014 et 2019 : diminution de la résistance à l'érythromycine et augmentation de la résistance aux tétracyclines.

En s'intéressant au secteur d'hospitalisation des malades (réanimation vs. autres services), on observe dans notre étude que pour les infections à SGA, l'hospitalisation en Réanimation est plus fréquente (21-25%) que pour les infections à SDSE (0-15,8%) (*Tableau XIV*). De plus, il est intéressant de constater que le taux d'hospitalisation est relativement stable pour les infections à SGA, et beaucoup plus variable pour les infections à SDSE. En étudiant les 39 patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SGA, on retrouve un choc septique pour 31 patients (79,5%), un SCTS pour 8 patients (20,5%), une fasciite nécrosante pour 20 patients (51,3%). Pour les 9 patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SDSE, 8 patients présentaient un choc septique (88,9%), aucun n'avait de SCTS, et 5 patients présentaient une fasciite nécrosante (55,6%). On peut en déduire qu'effectivement, on a retrouvé davantage de patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SGA vs à SDSE, mais que les patients hospitalisés en réanimation pour le SGA et le SDSE ont en commun le fait d'avoir un choc septique (79,5% et 88,9%) et une fasciite nécrosante (51,3% et 55,6%).

Tableau XIV. Nombre de patients hospitalisés en réanimation vs autres services de 2014 à 2019 pour le SGA et le SDSE.

	Nombre (%)	2014	2015	2016	2017	2018	(01-08) 2019
SGA = 187	réanimation	6 (21,4)	8 (24,2)	6 (19,4)	4 (19)	8 (21,1)	7 (25)
	autres services	22 (78,6)	25 (75,8)	25 (80,6)	17 (81)	30 (78,9)	21 (75)
	Total	28	33	31	21	38	28
SDSE = 146	réanimation	0 (0)	3 (15,8)	1 (7,1)	3 (8,3)	1 (3,1)	1 (4,5)
	autres services	23 (100)	16 (84,2)	13 (92,9)	33 (91,7)	31 (96,9)	21 (95,5)
	Total	23	19	14	36	32	22

DISCUSSION

Nous avons réalisé ce travail car le SDSE était autrefois considéré comme une bactérie non ou peu pathogène de la flore cutanéomuqueuse. Depuis une vingtaine d'années, les infections à SDSE semblent évoluer, avec une augmentation du nombre d'infections invasives ; et le pouvoir pathogène des souches de SDSE semble de plus en plus se rapprocher de celui des SGA. Ceci est particulièrement interpellant concernant la « nouvelle » capacité du SDSE à provoquer des infections invasives et sévères, notamment des fasciites nécrosantes et des érysipèles qui sont reconnus comme être l'apanage du SGA. Un autre point qui nous a interpellé et qui est à l'origine de ce travail, est que les souches de SDSE, décrites historiquement comme porteuses exclusivement des antigènes C et G de Lancefield, pour certaines d'entre elles, groupent aujourd'hui en A. Cette caractéristique ainsi que la concordance des tableaux cliniques toxiques, pouvaient nous faire penser à un échange de gènes entre les souches de SGA et de SDSE. Qu'en était-il en réalité ?

Tout d'abord, les infections à SDSE sont en augmentation, comme les infections à SGA en France, et dans tous les pays du monde. Nous avons mis en évidence sur la période 2014-2019 une augmentation du nombre de cas d'infection à SGA par rapport aux années 2009-2013. Au niveau national, le rapport du bulletin d'EPIBAC [53] de novembre 2019 confirme l'augmentation ces dernières années des infections invasives à SGA. Pour le SDSE, la constatation est la même : il y a de plus de plus d'infections à SDSE. Comme d'autres études menées dans différents pays, nous observons, au sein du CHU de Toulouse, une augmentation des infections à SDSE. Rantala *et al.* [39] ont par exemple retrouvé en Finlande un taux d'incidence de 2,05 cas/100 000 habitants en 1995, puis 4,75 en 2004 et 6,2 en 2009. L'évolution du nombre de souches reçues par le CNR [73] suit la même pente ascendante (17 souches en 2007 contre 125 souches en 2017) (*Tableau XV*).

Tableau XV. Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (Rapport d'activités 2017) [73].

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	17	38	45	54	37	68	74	105	78	121	125

Concernant les caractéristiques démographiques des patients, dans notre étude, pour les infections à SDSE, l'âge médian était de 69 ans, ce qui est comparable à d'autres pays : en Argentine [61], il était de 54 ans, au Japon [60] de 75 ans, au Canada [59] de 61 ans, en Finlande [39] de 67 ans. Les données du CNR-Strep pour 2017 retrouvent un âge médian de 71 ans, et montrent une augmentation de la fréquence des infections à SDSE avec l'âge. Pour les infections à SGA, l'âge médian des patients inclus dans notre étude était de 47 ans, ce qui est plus jeune que ce qui est observé dans l'étude française [54], 60,3 ans, ou l'étude en Allemagne, 59 ans [55]. Nous n'avons pas d'explication quant à cette différence.

Au niveau du sexe ratio, pour le SGA nous avons retrouvé que les hommes constituaient 59,3% de nos isolats, et pour le SDSE ils sont 51,3% (59% pour les souches reçues par le CNR, rapport 2017). [73]. Pour le SGA, nous avons retrouvé que pour les tranches d'âge 18-39 ans et 40-65 ans, les hommes étaient majoritaires (respectivement 65% et 67%). Pour les plus de 65 ans, cette fois ci, les femmes sont majoritaires et représentaient 54% des cas d'infection. Pour le SDSE, les femmes sont majoritaires dans les tranches d'âge 18-39 ans et plus de 65 ans (respectivement 62% et 55%).

De notre étude, il en ressort que la majorité des infections à SGA et SDSE sont des infections de la peau et tissus mous, ce qui n'est pas retrouvé dans forcément toutes les études. Certaines retrouvent davantage de septicémies sans foyer [60] [61]. Cela peut être un biais de notre étude lié au fait que nous avons choisi de sélectionner des prélèvements des tissus mous. Dans notre étude, les infections des tissus mous représentent 56,1% dans le SGA et 51,4% dans le SDSE. En deuxième position de fréquence, on retrouve les septicémies sans foyer, respectivement 20,9% pour le SGA et 26,7% pour le SDSE. Parmi les 111 infections invasives à SDSE décrites en 2017 par le CNR-Strep, des fréquences similaires étaient retrouvées : 43% infections de la peau et des tissus mous, 23% de bactériémies isolées, 16% d'infections ostéoarticulaires. Concernant les données des infections invasives à SGA suivies par le CNR-Strep, elles sont résumées dans le *Tableau XVI* : 36,9% infections de la peau et des tissus mous, 22,6 % de bactériémies sans foyer. Le SCTS étant plutôt associé, comme ce qui est retrouvé dans notre étude, aux fasciites nécrosantes (45,1%). Nos données locales sont donc tout à fait comparables à celles obtenues au niveau national. Dans une étude allemande de 2017 sur le SGA [38], les auteurs retrouvaient une majorité de septicémies sans foyer (59,4%), et les érysipèles représentaient 7,6% (nous avons retrouvé pour le SGA 13,9% d'érysipèle).

Tableau XVI. Infections invasives dues aux 706 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017 [73].

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS ^a		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bactériémie sans foyer	166	22,6	166	100	30	18,1	21	12,7
Infections dermatologiques								
DHN	82	11,2	42	51,2	37	45,1	12	14,6
Erysipèle	119	16,2	112	94,1	9	7,6	6	5
Autres infections cutanées	70	9,5	51	72,9	16	22,9	5	7,1
Infections gynéco-obstétriques	89	12,1	43	48,3	8	9	0	0
Infections pleuro-pulmonaires	70	9,5	51	72,9	29	41,4	17	24,3
Infections ostéo-articulaires	60	8,2	29	48,3	4	6,7	1	1,7
Infections intra-abdominales	20	2,7	10	50	6	30	3	15
ORL	15	2	13	86,7	2	13,3	0	0
Infections cérébro-méningées	9	1,2	0	0	1	11,1	2	22,2
Endocardite	6	0,8	6	100	1	16,7	1	16,7

^a Syndrome de choc toxique streptococcique ; ^b Dermohypodermite nécrosante

La fasciite nécrosante, pathologie essentielle recherchée dans notre étude, est retrouvée dans 13,9% des infections pour le SGA et 6,2 % des infections à SDSE. Pour le SDSE : en France, l'étude de Loubinoux *et al.* [58] retrouve un pourcentage de 11% de fasciites nécrosantes, Dans le monde, les pourcentages retrouvés dans les études sont variés, de 1% dans l'étude du Danemark de Ekelund *et al.* [48] en 2005 à 4% en 2010 dans l'étude japonaise de Takahashi *et al.* [42], à 2% dans l'étude norvégienne de 2011 de Kittang *et al.* [74]. Pour le SGA : nous retrouvons des chiffres comparables à ceux de l'étude française de Plainvert *et al.* [54], qui retrouve un pourcentage de 12,3% de fasciites nécrosantes. L'étude allemande de Imohl *et al.* [55] en retrouve 5%.

Dans notre étude, nous n'avons pas de retrouvé de SCTS associé aux infections à SDSE, néanmoins, la littérature en retrouve. Peut-être est-ce dû au nombre limité de souches étudiées. Les SCTS dans la littérature varient entre 1% [41] et 15% [75]. Dans l'étude d'Ikebe *et al.* [38] menée au Japon entre 2014 et 2016, ils ont inclus 173 patients avec SCTS lié à une infection à SDSE. Les hommes représentaient 52% des patients, l'âge moyen des hommes était de 69,5 ans contre 80,9 ans pour les femmes. Le taux de mortalité retrouvé était de 31,2%, inférieur à celui des SCTS à SGA (40,9%).

Qu'en est-il des caractéristiques des souches de SDSE et de SGA ? Nous avons retrouvé que le SDSE dans notre étude groupaient en A dans 4,4 % des cas, ce qui correspond tout à fait au taux retrouvé dans l'étude française [58] (groupage en A de 4,9%). Le rapport d'activité du CNR-Strep de 2017, retrouve un taux un peu plus faible de groupe en A, de 2% (Figure 52).

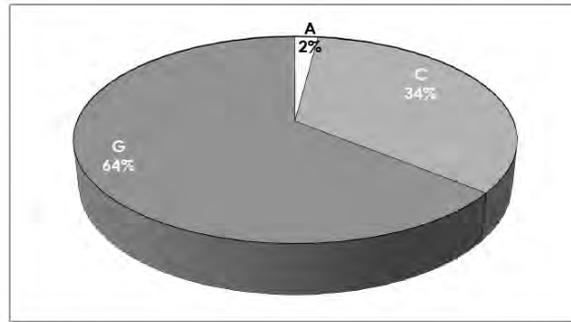


Figure 52. Répartition des groupages en A, C, G des souches de SDSE reçues par le CNR Strep.

Ce taux semble beaucoup plus faible dans l'étude japonaise [60] (taux de groupage en A à 1,2%), et certaines études ne retrouvent aucune souche groupant en A, démontrant la rareté de ce phénomène.

La répartition et la fréquence des génotypes *emm* pour le SGA varient en fonction des zones géographiques. **Nous avons retrouvé comme génotypes majoritaires les *emm1* (19,4%), *emm89* (14,6%), *emm3* (10,7%) et *emm12* (9,7%).** Le *Tableau XVII* compare la fréquence des génotypes *emm* retrouvés dans notre étude par rapport aux données nationales, européennes, et hors Europe.

Tableau XVII. Fréquence des types *emm* de notre étude et comparaison aux études françaises, européennes et non-européennes.

	CHU Toulouse 2014-2019	France [37] 2006-2020	Allemagne [38] 2009-2014	Ecosse [39] 2011-2015	Norvège [49] 2000-2009
<i>emm1</i>	19,4%	24,2%	31,8%	66%	30,9%
<i>emm89</i>	14,6%	15%	14,5%	6,7%	4,7%
<i>emm3</i>	10,7%	nc	7,9%	5,8%	11,9%
<i>emm12</i>	9,7%	5%	6,4%	2%	nc
<i>emm28</i>	8,7%	17%	15,4%	1,8%	7,1%
<i>emm75</i>	4,9%	2,7%	1,5%	2,0%	nc
<i>emm4</i>	4,9%	5,3%	4%	1,8%	9,5%
<i>emm6</i>	4,9%	nc	1,7%	0,6%	nc

La répartition et la fréquence des génotypes diffèrent en fonction des zones géographiques, mais le génotype *emm1* reste le plus fréquent dans les pays européens et non européens. La répartition au CHU de Toulouse correspond à l'étude nationale en France. La seule différence observable est par rapport à la distribution nationale des génotypes *emm* concerne *emm28* (8,7%) qui est sous représenté à Toulouse. Cependant, l'étude norvégienne [76] retrouve globalement cette fréquence (7,1%).

Nous avons montré que la répartition des types *emm* varie d'une année sur l'autre, et en particulier que la variété retrouvée était très variable d'une année à l'autre. On a ainsi constaté

que le génotype *emm1* était le plus fréquent de 2014 à 2016, puis la tendance s'inverse, au profit de l'émergence des autres génotypes majoritaires : *emm89*, *emm12*. Cette tendance n'est pas retrouvée pour les souches reçues par le CNR où la répartition des génotypes semble plutôt stable (Figure 53).

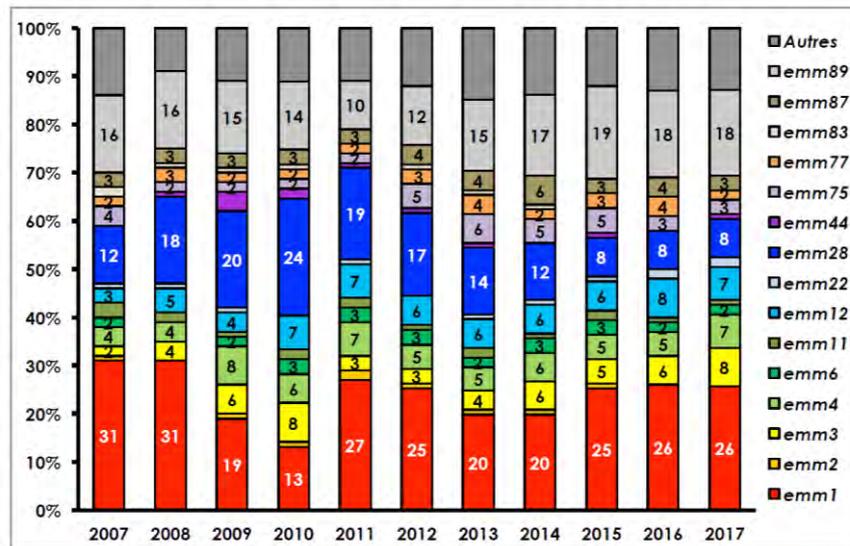


Figure 53. Evolution de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives, souches reçues par le CNR-Strep pour la période 2007-2017.

Concernant les génotypes *emm* des souches de SDSE, le nombre de souches envoyées au CNR par notre laboratoire est trop faible pour faire des comparaisons et des statistiques. Nous avons retrouvé comme génotype les plus fréquents stG652 (n= 2 ; 25%), stG485 (n=2 ; 25%) et stC74A (n=2 ; 25%), puis une souche stG245 et une souche stG62647. Cependant, les génotypes sont ceux retrouvés comme prédominants par le CNR : StG62647 30%, StC74A 17% et StG485 12% (Figure 54), à l'exception du génotype stG35647 qui est majoritaire dans l'étude du CNR. Probablement ce résultat de notre étude est dû au petit nombre de souches étudiées. Le CNR constate une augmentation du St62647 qui est passé de 14% en 2011 à 30% en 2017. Ces données sont en accord avec les publications récentes sur l'émergence de ce génotype responsable d'infections invasives chez l'adulte.

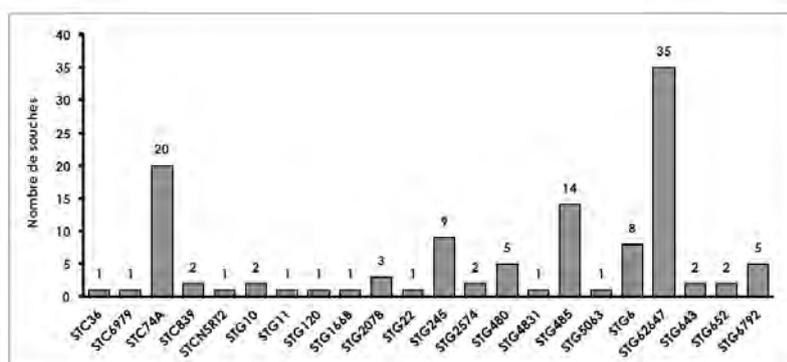


Figure 54. Distribution des principaux génotypes emm des 118 souches de SDSE expertisées en 2017 par le CNR Strep.

Concernant les caractérisations moléculaires des combinaisons de gènes des superantigènes et des toxines en fonction du génotype *emm* des SGA, nous obtenons des données similaires à celles du CNR sur les génotypes *emm1*, *emm12*, *emm28* et les *emm89*. Il n'y a pas de profil toxines/superantigènes spécifiques de chaque type *emm*, mais nos résultats sont comparables. Le génotype *emm1* possède souvent *speA*, *speB* et *speC*. Le génotype *emm12* possède *speB* et *speC*. Le génotype *emm28* est quant à lui porteur de *speB*, *speC* majoritairement et *ssa* minoritairement. Le génotype *emm89* dans notre étude est porteur de *speB*, *speC* et *smeZ* majoritairement, et minoritairement *ssa*, alors que le CNR retrouve uniquement *speB* et *speC*.

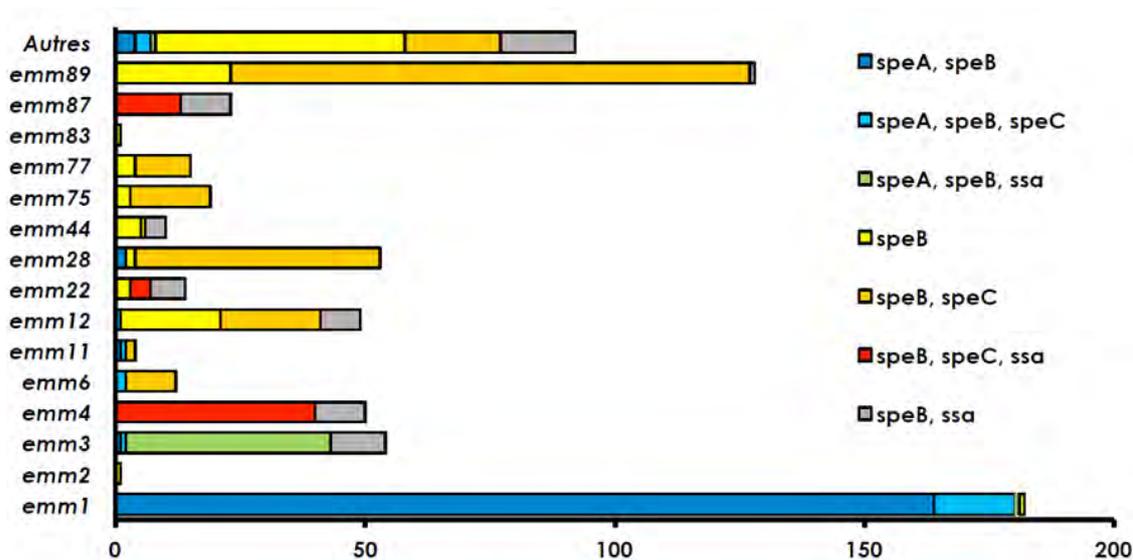


Figure 55. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 706 souches invasives de SGA expertisées en 2017 (CNR Streptocoque).

Concernant la résistance aux antibiotiques, nous avons retrouvé pour le SGA une résistance de 21,9% à l'érythromycine et de 14,9% à la tétracycline. Pour le SDSE, il ressort de notre étude que 48,5% des souches étaient résistantes à l'érythromycine et 28,7% à la tétracycline. La résistance semble donc être beaucoup plus fréquente chez les souches de SDSE. La même constatation a été faite pour la résistance aux macrolides par l'équipe d'Ikebe *et al.* qui mettait en évidence une résistance de 16,2% à la clindamycine chez les SDSE contre 8,4% pour les SGA [38]. Les mécanismes de résistance retrouvés étaient par ordre de fréquence : *ermB* (24/28 souches), *ermA* (4/28 souches). Le gène *mefA* a été retrouvé chez une seule souche résistante à l'érythromycine et sensible à la clindamycine [38]. Nos taux restent cependant très élevés comparés à ceux de la littérature. En France, pour le SGA, l'étude du CNR des Streptocoques [54] retrouve des taux de résistance beaucoup plus bas : ils retrouvent en 2006 une résistance à l'érythromycine de 10,9% avec une diminution à 5,6% en 2010, pour atteindre 3,4% en 2017 (Figure 56). Cette discordance

avec le taux retrouvé en local n'a pas d'explication mais comme évoqué dans les résultats, certaines de nos souches R érythro ont été expertisées sensibles par le CNR. Après comparaison de nos méthodes de réalisation de l'antibiogramme, nous n'avons pas trouvé de biais ou d'erreurs pouvant expliquer ces différences.

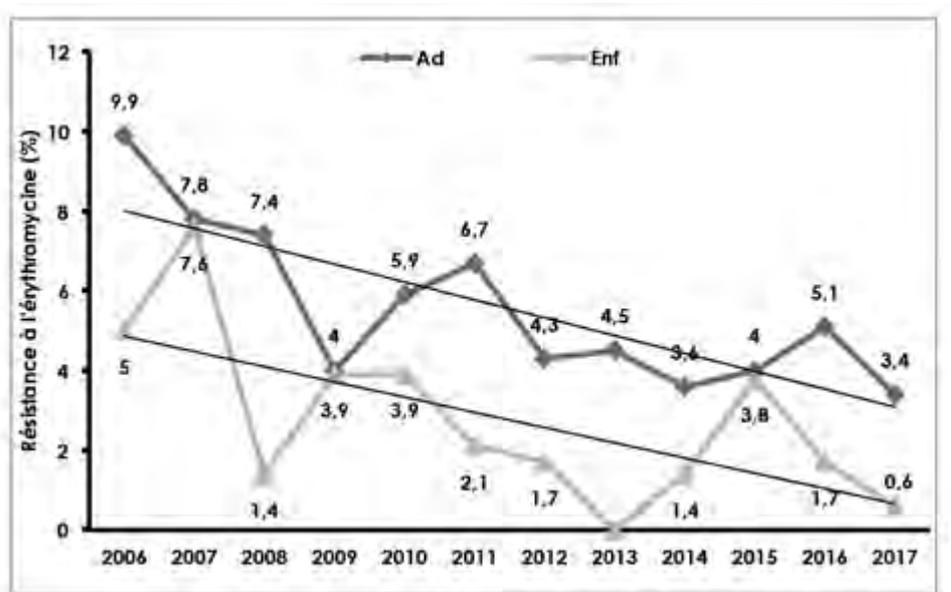
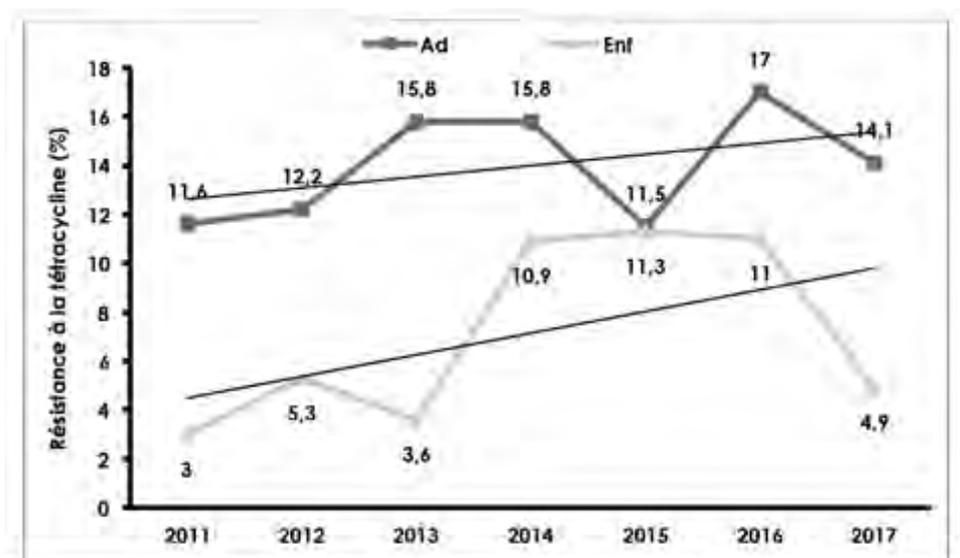


Figure 56. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte et chez l'enfant entre 2006 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).

Pour le SGA et la tétracycline, leurs travaux retrouvent une résistance de 13% avec un phénotype tet(M) dans 78% des cas (Figure 57). Ces chiffres, ainsi que l'augmentation observée depuis 2011,



correspondent tout à fait à ce que nous avons retrouvé dans notre étude locale.

Figure 57. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGA isolées chez l'adulte et l'enfant entre 2011 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).

Pour le SDSE, il ressort de notre étude que 48,5% des souches étaient résistantes à l'érythromycine et 28,7% à la tétracycline. Là encore, nous sommes au-dessus des taux rapportés par le CNR pour l'érythromycine et comparable pour la tétracycline (Figure 58).

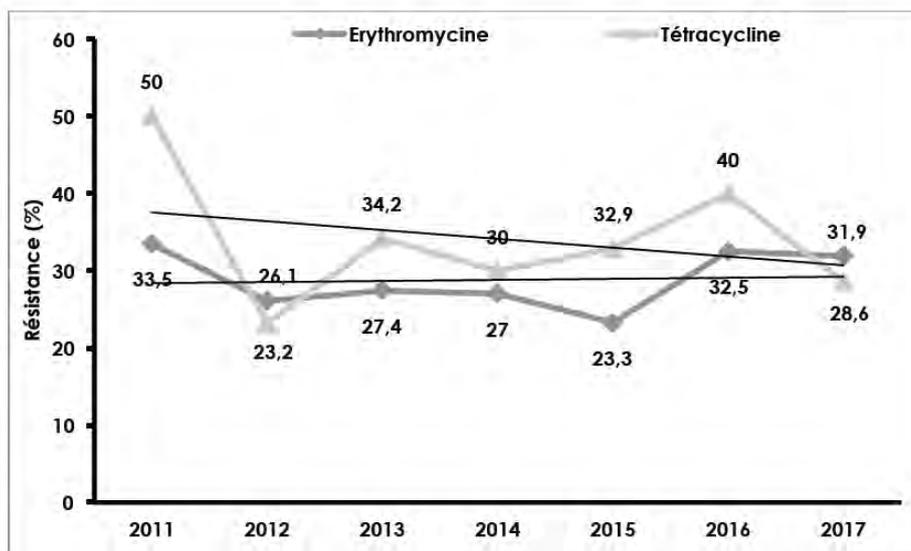


Figure 58. Evolution de la résistance à l'érythromycine et à la tétracycline des souches de SDSE isolées chez l'adulte 2011 et 2017 (Rapport CNR-Strep 2017).

CONCLUSION

Les données obtenues dans notre étude locale corroborent à la fois celles du CNR-Strep et celles de la littérature internationale. L'apparition récente de souches de SDSE groupant en A, la description de tableaux de fasciite nécrosante et de SCTS comparables à ceux observés avec le SGA, ainsi que l'augmentation des infections invasives laissent à penser que le SDSE évolue et que cela peut être dû à des échanges génétiques avec le SGA. Des publications ont déjà montré la proximité génétique entre les deux espèces, proximité qui favorise les échanges. Ces échanges sont visibles d'un point de vue phénotypique au laboratoire, avec l'apparition de souches de SDSE groupant en A. Certaines souches sont toxigènes (les données fournies par le CNR dans notre étude ne sont cependant pas assez détaillées pour que nous sachions quelles sont les toxines ou superantigènes retrouvés) ; et certains types *emm* semblent associés aux infections invasives comme ceux du SGA. Les données de la littérature sont cependant encore trop partielles pour tirer une conclusion... le SDSE n'a pas encore révélé tous ces secrets !

Il serait donc intéressant de mener des études prospectives sur les infections invasives et non invasives à SDSE, comme cela est fait depuis de nombreuses années pour le SGA, en s'intéressant non seulement à la clinique, mais aussi et surtout aux « nouveaux » facteurs de pathogénicité de ces souches. Peut-être que de la même façon que nous craignons les infections invasives à SGA, nous devrions considérer comme des urgences chirurgicales et médicales les infections invasives à SDSE. Et une meilleure compréhension de ce pathogène émergent nous permettra d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Denis, Ploy et al. « Bactériologie Médicale : techniques usuelles. Elsevier Masson 3^{ème} édition (2016)
2. Walker, Mark J et al. "Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus." *Clinical microbiology reviews* vol. 27,2 (2014): 264-301. doi:10.1128/CMR.00101-13
3. Bidet, Bonacorsi. « Facteurs de pathogénicité de Streptococcus pyogenes ». Elsevier Masson 2014
4. Bisno, A L et al. "Molecular basis of group A streptococcal virulence." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 3,4 (2003): 191-200. doi:10.1016/s1473-3099(03)00576-0
5. Brouwer, Stephan et al. "Streptococcus pyogenes adhesion and colonization." *FEBS letters* vol. 590,21 (2016): 3739-3757. doi:10.1002/1873-3468.12254
6. Wessels, Michael R. "Capsular Polysaccharide of Group A Streptococcus." *Microbiology spectrum* vol. 7,1 (2019): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0050-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0050-2018
7. Yamaguchi, Masaya et al. "Pleiotropic virulence factor - Streptococcus pyogenes fibronectin-binding proteins." *Cellular microbiology* vol. 15,4 (2013): 503-11. doi:10.1111/cmi.12083
8. Sun, Hongmin et al. "Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection." *Science (New York, N.Y.)* vol. 305,5688 (2004): 1283-6. doi:10.1126/science.1101245
9. Buchanan, John T et al. "DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps." *Current biology : CB* vol. 16,4 (2006): 396-400. doi:10.1016/j.cub.2005.12.039
10. Kotb, Malak et al. "An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections." *Nature medicine* vol. 8,12 (2002): 1398-404. doi:10.1038/nm1202-800
11. Kasper, Katherine J et al. "Bacterial superantigens promote acute nasopharyngeal infection by Streptococcus pyogenes in a human MHC Class II-dependent manner." *PLoS pathogens* vol. 10,5 e1004155. 29 May. 2014, doi:10.1371/journal.ppat.1004155
12. Turner, Claire, and Shiranee Sriskandan. "Streptococcus pyogenes under pressure." *Nature medicine* vol. 13,8 (2007): 909-10. doi:10.1038/nm0807-909
13. Matysik, Artur, and Kimberly A Kline. "Streptococcus pyogenes Capsule Promotes Microcolony-Independent Biofilm Formation." *Journal of bacteriology* vol. 201,18 e00052-19. 22 Aug. 2019, doi:10.1128/JB.00052-19
14. Baldassarri L, Creti R, Recchia S et al. Therapeutic failures of antibiotics used to treat macrolide-susceptible Streptococcus pyogenes infections may be due to biofilm formation. *J Clin Microbiol*, 2006. 44:2721-2727.

15. Cho KH, Caparon MG. Patterns of virulence gene expression differ between biofilm and tissue communities of *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol*, 2015. 57:1545-1556.
16. Ogawa T, Terao Y, Okuni H et al. Biofilm formation or internalization into epithelial cells enable *Streptococcus pyogenes* to evade antibiotic eradication in patients with pharyngitis. *Microbiol Pathog*, 2011. 51:58-68.
17. Koller T, Manetti AG, Kreikemeyer et al. Typing of the pilus-protein-encoding FCT region and biofilm formation as novel parameters in epidemiological investigations of *Streptococcus pyogenes* isolates from various infection sites. *J Med Microbiol*, 2010. 59:442-452.
18. Recommandations du CSHPF 2005
19. "Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections." *JAMA* vol. 269,3 (1993): 390-1.
20. Okuzono, Sayaka et al. "Streptococcus pyogenes-purpura fulminans as an invasive form of group A streptococcal infection." *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* vol. 17,1 31. 9 Jul. 2018, doi:10.1186/s12941-018-0282-9
21. Pilly 2020
22. Pilly 2018
23. Biga et al, Oxygénothérapie hyperbare, recommandations janvier 2007
24. O'Loughlin, Rosalyn E et al. "The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 45,7 (2007): 853-62. doi:10.1086/521264
25. Wang, Jinn-Ming, and Hwee-Kheng Lim. "Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review." *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* vol. 18,2 (2014): 137-43. doi:10.1016/j.bjid.2013.08.003
26. Chidiac et al, conférence de consensus « Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge ». Médecine et maladies infectieuses. 2000
27. Carapetis, Jonathan R et al. "The global burden of group A streptococcal diseases." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 5,11 (2005): 685-94. doi:10.1016/S1473-3099(05)70267-X
28. Leclercq, Roland. "Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 34,4 (2002): 482-92. doi:10.1086/324626
29. Markley, Jana L, and Timothy A Wencewicz. "Tetracycline-Inactivating Enzymes." *Frontiers in microbiology* vol. 9 1058. 30 May. 2018, doi:10.3389/fmicb.2018.01058

30. Brandt, Claudia M, and Barbara Spellerberg. "Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 49,5 (2009): 766-72. doi:10.1086/605085
31. Takahashi, Takashi et al. "Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients." *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* vol. 16,1 (2010): 68-71. doi:10.1007/s10156-009-0016-1
32. Lindgren, P E et al. "A fibronectin-binding protein from *Streptococcus equisimilis*: characterization of the gene and identification of the binding domain." *Veterinary microbiology* vol. 41,3 (1994): 235-47. doi:10.1016/0378-1135(94)90104-x
33. Franken, C et al. "Horizontal gene transfer and host specificity of beta-haemolytic streptococci: the role of a putative composite transposon containing *scpB* and *lmb*." *Molecular microbiology* vol. 41,4 (2001): 925-35. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02563.x
34. Okumura, K et al. "Cloning and sequencing the streptolysin O genes of group C and group G streptococci." *DNA sequence : the journal of DNA sequencing and mapping* vol. 4,5 (1994): 325-8. doi:10.3109/10425179409020859
35. Broyles LN, Van Beneden C, Beall B et al. Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. *Clin Infect Dis*, 2009. 48:706-712.
36. Liao, Chun-Hsing et al. "Bacteremia caused by group G Streptococci, taiwan." *Emerging infectious diseases* vol. 14,5 (2008): 837-40. doi:10.3201/eid1405.070130
37. Wajima, Takeaki et al. "Molecular Characterization of Invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, Japan." *Emerging infectious diseases* vol. 22,2 (2016): 247-54. doi:10.3201/eid2202.141732
38. Ikebe T, Murayama S, Saitoh K et al. Surveillance of severe invasive group G streptococci infections and molecular typing of the isolates in Japan. *Epidemiol Infect*, 2004. 132 :145-149.
39. Rantala, Sari et al. "Streptococcus *dysgalactiae* subsp. *equisimilis* Bacteremia, Finland, 1995-2004." *Emerging infectious diseases* vol. 16,5 (2010): 843-6. doi:10.3201/eid1605.080803
40. Watanabe, Shinya et al. "Severe invasive streptococcal infection by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*." *Microbiology and immunology* vol. 60,1 (2016): 1-9. doi:10.1111/1348-0421.12334
41. Watanabe S, Shimomura Y, Ubukata K et al. Concomitant regulation of host tissue-destroying virulence factors and carbohydrate metabolism during invasive diseases induced by group G streptococci. *J Infect Dis*, 2013. 208 :1482-1493.

42. Genteluci GL, Silva LG, Souza MC et al. Assessment and characterization of biofilm formation among human isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis*. *Int J Med Microbiol*, 2015. 305:937-947.
43. Ma JS, Chen SY, Lo HL. Biofilm formation of beta-hemolytic group G *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolates and its association with emm polymorphism. *APMIS*, 2017. 125:1027-1032.
44. Matsue M, Ogura K, Sugiyama H et al. Pathogenicity characterization of prevalent-type *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains. *Frontiers Microbiol*, 2020. 11:97.
45. Rantala S, Vuopio-Varkila J, Vuento R et al. Clinical presentations and epidemiology of beta-hemolytic streptococcal bacteremia : a population-based study. *Clin Microbiol Infect*, 2009. 15:286-288.
46. Rantala, S. "Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis bacteremia: an emerging infection." *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* vol. 33,8 (2014): 1303-10. doi:10.1007/s10096-014-2092-0
47. Woo PC, Fung AM, Lau SK et al. Group G beta-hemolytic streptococcal bacteremia characterized by 16S ribosomal RNA gene sequencing. *J Clin Microbiol*, 2001. 39 :3147-3155.
48. Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J et al. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002 : epidemiological and clinical aspects. *Clin Microbiol Infect*, 2002. 11:569-576.
49. Sylvetsky N, Raveh D, Schelsinger Y et al. Bacteremia due to beta-hemolytic streptococci group G : increasing incidence and clinical characteristics of patients. *Am J Med*, 2002. 112 :622-626.
50. Cohen-Poradosu R, Jaffe J, Lavi D et al. Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem. *Emerg Infect Dis*, 2004. 10 :1455-1460.
51. Freitas, Diana Maria Monteiro. "Group G *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*, the clinical significance of a rare infection: endocarditis, polyarteritis, septic bursitis and pneumonia with complicated parapneumonic effusion." *BMJ case reports* vol. 2017 bcr2017219410. 27 Mar. 2017, doi:10.1136/bcr-2017-219410
52. Ruppen, Corinne et al. "A 10-year observational study of *Streptococcus dysgalactiae* bacteraemia in adults: frequent occurrence among female intravenous drug users." *Swiss medical weekly* vol. 147 w14469. 24 Jul. 2017, doi:10.4414/smw.2017.14469
53. EPIBAC, surveillance des infections invasive en France, bulletin de novembre 2019
54. Plainvert, C et al. "Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010)." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 18,7 (2012): 702-10. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03624.

55. Imöhl, Matthias et al. "Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014." *PloS one* vol. 12,7 e0180757. 18 Jul. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0180757
56. Lindsay, Diane S J et al. "Circulating emm types of *Streptococcus pyogenes* in Scotland: 2011-2015." *Journal of medical microbiology* vol. 65,10 (2016): 1229-1231. doi:10.1099/jmm.0.000335
57. Barnham MR, Weightman NC. Changing incidence of detected streptococcal bacteremia in North Yorkshire, England. *Indian J Med Res*, 2004. 119:160-163.
58. Loubinoux, Julien et al. "Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010." *Journal of clinical microbiology* vol. 51,8 (2013): 2724-7. doi:10.1128/JCM.01262-13
59. Lothar, Sylvain A et al. "Clonal Clusters and Virulence Factors of Group C and G *Streptococcus* Causing Severe Infections, Manitoba, Canada, 2012-2014." *Emerging infectious diseases* vol. 23,7 (2017): 1079-1088. doi:10.3201/eid2307.161259
60. Takahashi, T et al. "Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 16,8 (2010): 1097-103. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03047.x
61. Traverso, Fernando et al. "Molecular characterization of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Multicenter study: Argentina 2011-2012." *Revista Argentina de microbiologia* vol. 48,4 (2016): 279-289. doi:10.1016/j.ram.2016.07.001
62. Davies MR, McMillan DJ, Beiko RG. Virulence profiling of *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* isolated from infected humans reveals two distinct lineages that do not segregate with their phenotypes of propensity to cause diseases . *Clin Infect Dis*, 2007. 44 :1442-1454.
63. Rato MG, Nerlich A, Bergmann R et al. Virulence gene pool detected in bovine group C *Streptococcus dysgalactiae* subsp *dysgalactiae* isolates by use of a group A *S. pyogenes* virulence microarray. *J Clin Microbiol*, 2011. 49 :2470-2479.
64. Ahmad Y, Gertz RE, Li Z et al. Genetic relationships deduced from emm and multilocus sequence typing of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* and *S. canis* recovered from isolates collected in the United States. *J Clin Microbiol*, 2009. 47 :2046-2054.
65. McMillan DJ, Bessen DE, Pinho M et al. Population genetics of *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* reveals widely dispersed clones and extensive recombination. *Plos One*, 2010. 5 :e11741.

66. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY et al. Complete genome sequencing and analysis of Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). *BMC Genomics*, 2011. 12 :17.
67. Zhao J, Hayashi T, Saarinen S et al. Cloning, expression and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin G from *Streptococcus dysgalactiae*. *Infect Immun*, 2007. 75 :1721-1729.
68. Chochua, Sopio et al. "Emergent Invasive Group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, United States, 2015-2018." *Emerging infectious diseases* vol. 25,8 (2019): 1543-1547. doi:10.3201/eid2508.181758
69. Oppegaard, Oddvar et al. "Emergence of a *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* stG62647-lineage associated with severe clinical manifestations." *Scientific reports* vol. 7,1 7589. 8 Aug. 2017, doi:10.1038/s41598-017-08162-z
70. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles
Recommandations Novembre 2005
71. Singer, Mervyn et al. "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* vol. 315,8 (2016): 801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
72. "Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections." *JAMA* vol. 269,3 (1993): 390-1.
73. Rapport d'activités 2017 du CNR Streptocoques, Plainvert et al.
74. Kittang, B R et al. "Invasive group A, C and G streptococcal disease in western Norway: virulence gene profiles, clinical features and outcomes." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 17,3 (2011): 358-64. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03253.x
75. Tsai, Chia-Ta et al. "Correlation of virulence genes to clinical manifestations and outcome in patients with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia." *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* vol. 47,6 (2014): 462-8. doi:10.1016/j.jmii.2013.08.019
76. Bruun, T et al. "Necrotizing soft tissue infections caused by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* of groups C and G in western Norway." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 19,12 (2013): E545-50. doi:10.1111/1469-0691.12276

Streptococcus pyogenes et streptococcus dysgalactiae : pathogènes similaires ou différents ?

Présentée et soutenue publiquement par : DUBALD Céline

Directeur de thèse : Docteur Marion GRARE, MCU-PH Bactériologie

CHU Toulouse Purpan, Institut Fédératif de Biologie, jeudi 19 Novembre 2020

RESUME

Longtemps considéré comme non pathogène, le *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* (SDSE) est maintenant reconnu comme un pathogène émergent mondial. Ses pouvoirs pathogènes, d'invasion, et les manifestations cliniques ressemblent étroitement à celles du *Streptococcus pyogenes* (SGA). Nous avons réalisé une étude rétrospective au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse en comparant 187 souches de SGA avec 146 souches de SDSE isolées entre le 01 janvier 2014 et le 23 août 2019. Nous avons retrouvé que le SDSE était similaire au SGA sur le plan des caractéristiques des patients : les hommes sont les plus touchés (59,3% pour le SGA vs 51,3% pour le SDSE), sur les infections invasives (56,7 % vs 58,9 %), sur le plan des infections de la peau et des tissus mous (56,1% vs 51,4%). Nous avons retrouvé que le SDSE donnait d'avantage d'infections ostéoarticulaires que le SGA (19,9% vs 10,7%), qu'il était moins à l'origine de choc septique (7,5% vs 22,4%) et qu'il était globalement plus résistant à l'érythromycine (48,5% vs 21,9%). Malgré l'augmentation des souches invasives de SDSE et l'augmentation des pathologies à SDSE, il faut retenir que si une infection à SDSE peut conduire un malade à être hospitalisé en Réanimation et avoir des traitements lourds, le SDSE ne constitue qu'une petite minorité de places d'hospitalisations en Réanimation. Néanmoins, l'augmentation ces dernières années des infections invasives à SDSE invitent à étudier d'avantage cette bactérie.

MOTS CLES : *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, épidémiologie, génotype, fasciite nécrosante, résistance

Discipline administrative : Diplôme d'études spécialisées de Biologie Médicale

Laboratoire : Bactériologie CHU Toulouse Purpan, Institut Fédératif de Biologie

Faculté de Médecine Rangueil–133 route de Narbonne–31062 TOULOUSE Cedex 04 France