



Actualités sur les infections à *Streptococcus pyogenes* / du groupe A

Léna Royston, MD-PhD

Service des maladies infectieuses, HUG

Séminaire d'infectiologie pour les praticien·ne·s

29 juin 2023

Conflits d'intérêts

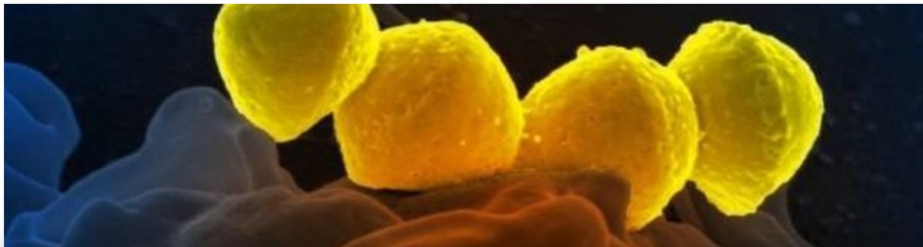


Pas de conflit d'intérêt relatifs à cette présentation

SANTÉ ABONNÉ

La résurgence des infections invasives à streptocoque A suscite l'inquiétude en Europe

Une vingtaine d'enfants sont décédés en France, au Royaume-Uni et en Espagne après avoir développé une forme sévère d'infection à la bactérie. Certains cas nécessitant une hospitalisation ont été enregistrés en Suisse



Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country

Eurosurveillance Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology and control

Home Current Archives Special compilations Collections About Us Editorial Policies

Rapid communication

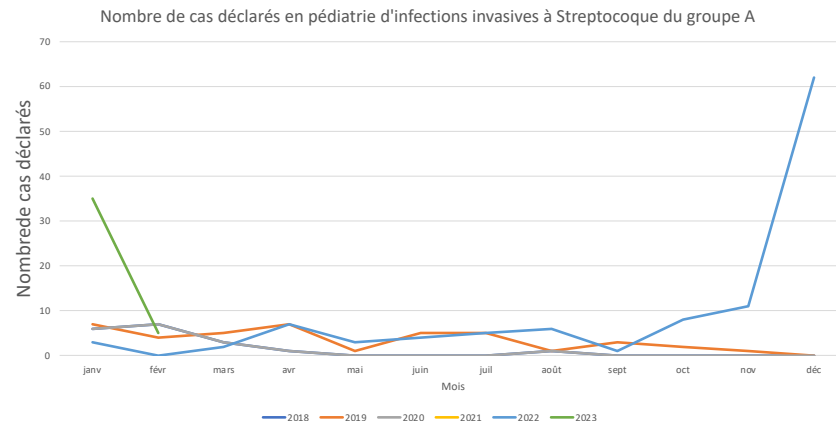
Open Access

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

Like 0

Download

Check for updates



Life-threatening Strep A infections four times more common than before Covid

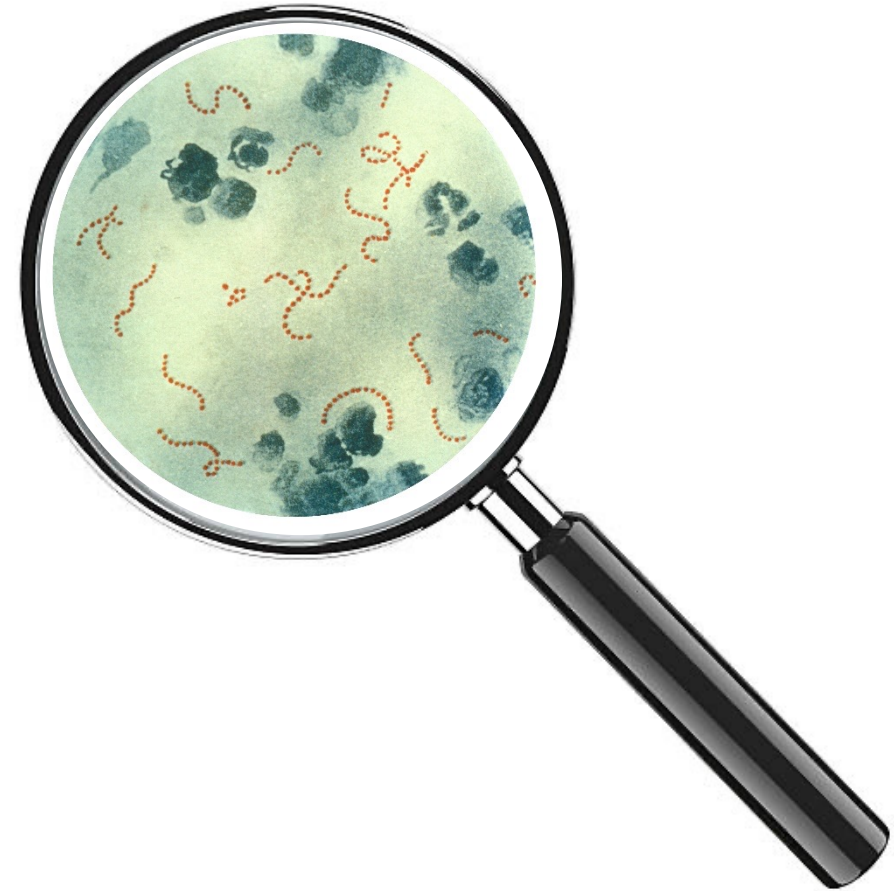
The bacteria has killed five primary school age children in Britain in the last month

By Joe Pinkstone, SCIENCE CORRESPONDENT

2 December 2022 · 4:41pm

Streptococcus pyogenes / beta-hémolytiques du groupe A

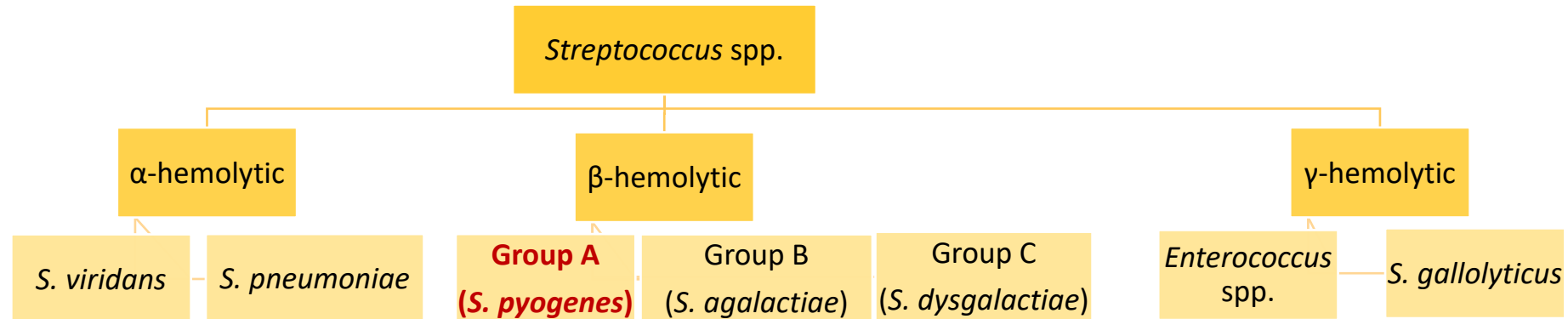
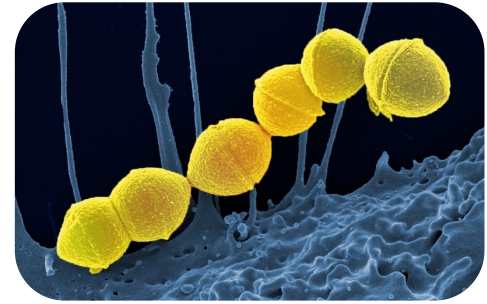
1. Microbiologie/pathogénèse
2. Tableaux cliniques associés
3. Infections invasives
4. Prise en charge
5. Epidémiologie actuelle



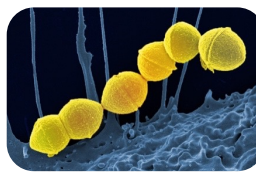
Streptococcus pyogenes / beta-hémolytiques du groupe A

Microbiologie

- Cocci Gram + aérobie facultatif, pathogène commensal de l'humain
- Colonisation: peau, gorge, vagin/rectum
- Cycle ininterrompu d'infection, interactions multiples avec système immunitaire



- *Streptococcus pyogenes*: >240 types selon homologie de séquence 5' gène *emm*



S. pyogenes: facteurs de virulence

1. Protéine M

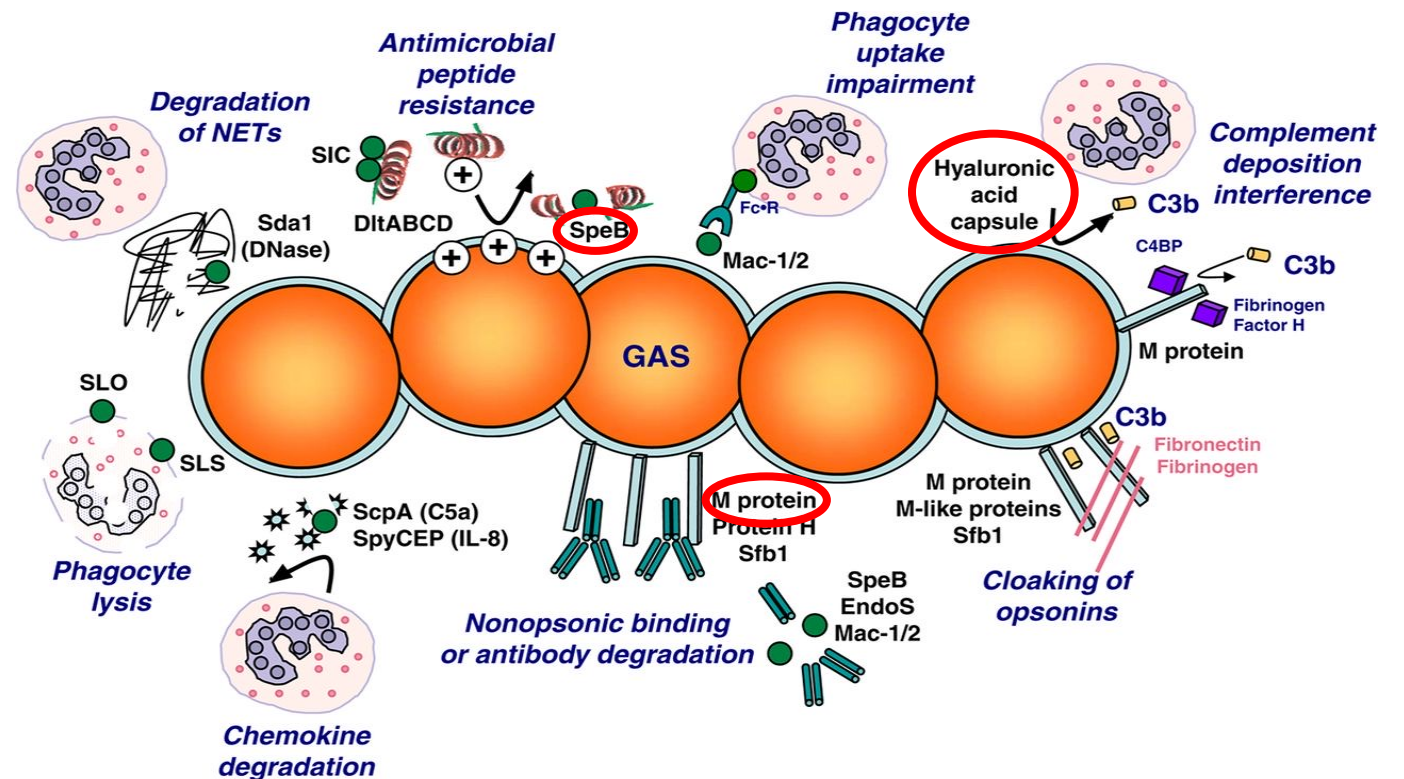
- Surface, liaison cellulaire et **invasion tissulaire**
- Protège contre phagocytose
- **Immunomodulation**
- >240 types, codée par *emm*

2. Capsule d'acide hyaluronique

- Identique à matrice extra-cellulaire humaine
- **Lie CD44** sur les cellules: attachement et **entrée tissulaire**¹
- Résistance à la phagocytose

3. Exotoxines pyrogéniques

- **Superantigènes**, Spes (SpeA, SpeC, SSA)
- Activent 1/50 lymphocyte T (vs 1/10⁴⁻⁵)
- Induisent tempête cytokinique, défaillance d'organe

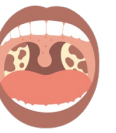


Infections à *S. pyogenes*: variabilité clinique



Quelles infections peuvent être causées par les S. pyogenes:

- 1. Angines*
- 2. Méningites*
- 3. Glomérulonéphrites*
- 4. Infections gynécologiques*
- 5. Toutes les réponses sont possibles*



Infections à *S. pyogenes*: variabilité clinique

1. Atteintes superficielles

- Pharyngite: **1^{ère} cause de pharyngite bactérienne chez l'enfant (20-30%) et l'adulte (5-15%), pic hiver/printemps**
 - Complications suppuratives locales: abcès péri-amygdalien / rétro-pharyngé
- Impetigo, surinfection de plaie
- Otite, conjonctivite, vulvo-vaginite



2. Complications invasives « suppuratives »

- Bactériémie
- Dermo-hypodermite, fasciite nécrosante → infection contiguë ou hématogène
- Pneumonie, arthrite septique, méningite, péritonite, endocardite,...



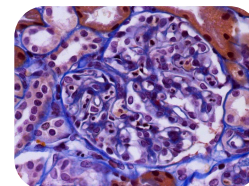
3. Manifestations toxiques

- Scarlatine
- Syndrome du choc toxique streptococcique



4. Complications séquellaires « non-suppuratives »

- Rhumatisme articulaire aigu, valvulopathies, « PANDAS »
- Glomérulonéphrite aiguë



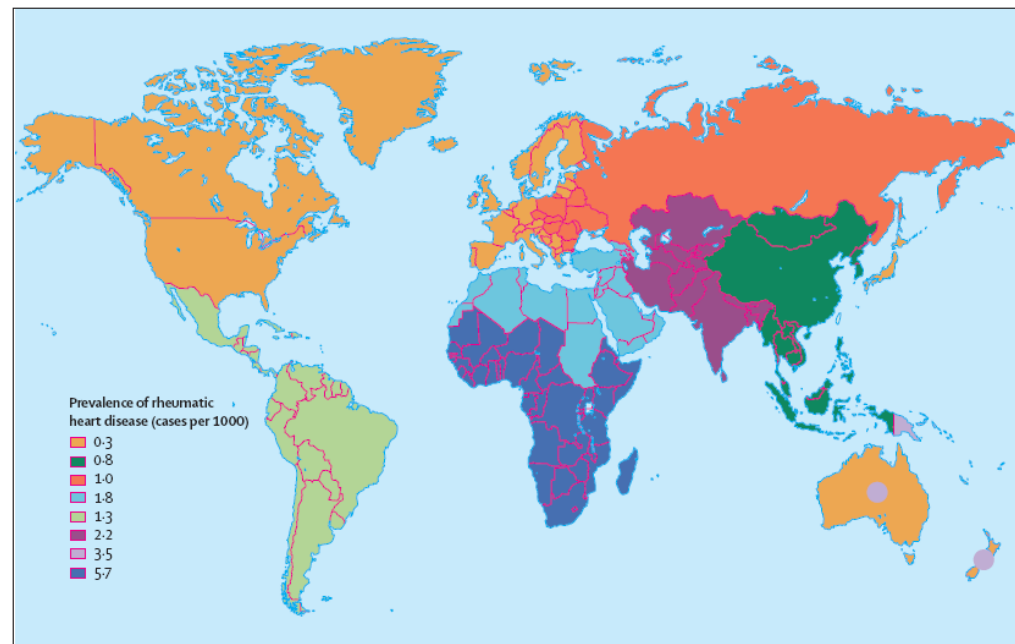


Infections à *S. pyogenes*: variabilité génétique

- Environ 1500-2000 gènes dont 1300 conservés
- Centaines de lignées différentes, plupart dispersées dans le monde mais certaines spécifiques à des zones géographiques
- Forces évolutives peu claires mais probablement liées à circulation, mode transmission, facteurs socio-économiques

→ Certains types associés à certains syndromes cliniques

- Cellulites: *emm* 2,49,55,59,60, 61
- Pharyngites: *emm* 1,6,12
- TSSs: *emm* 1,3
- RAA: *emm* 2,49,55,57,59,60, 61



Carapetis, Lancet ID, 2005



Infections invasives à *S. pyogenes*

Définition: mise en évidence de *S. pyogenes* dans un site habituellement stérile (sang, LCR, liquide pleural,...)

Incidence annuelle estimée: 3,5 cas / 100'000 personnes. **Mortalité:** 30-60%.

Facteurs de risque: âge (>50 ans), porte d'entrée (trauma, brûlures, drogues IV), immunosuppression (VIH, CS, diabète,...)

Prise en charge: si fasciite ou abcès → débridement chirurgical

1. Anti-bactérien

- Traitement initial: antibiothérapie large-spectre (co-amoxicilline,...)
- Malgré 50 ans de pression: **sensibilité universelle aux pénicillines** (initial: 4 mio U/4h IV), durée 14j
 - Infections réfractaires au traitement: par formation de biofilm ou migration intra-cellulaire
 - Possibles résistances aux macrolides, aux tétracyclines ou rarement aux fluoroquinolones

2. Antibiotique anti-toxinique

- Clindamycine (inhibiteur synthèse protéique), durée 2-3j
- Si résistance: linézolide

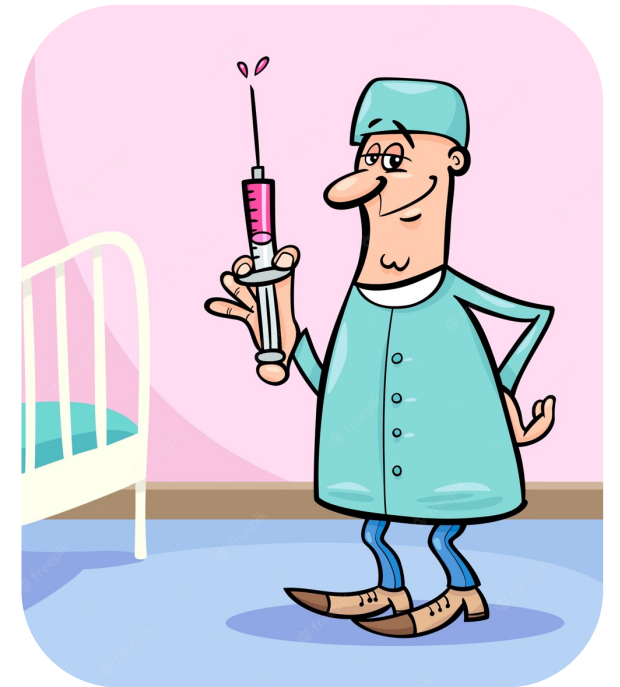
3. Immunothérapie

- Immunoglobulines polyclonales IV: ↗ taux d'anticorps via immunité passive
- Administration associée avec diminution de la mortalité à 30j (33,7 à 15,7%)¹

Pharyngites à *S. pyogenes* : prise en charge

*Est-il indiqué de traiter par antibiotique une pharyngite en Suisse que l'on suspecte être à *S. pyogenes*?*

- 1. Oui, si la suspicion clinique est élevée*
- 2. Oui, si score de Centor ≥ 3*
- 3. Oui, si score de Centor ≥ 3 + test rapide positif*
- 4. Non, en l'absence de red flag*



Pharyngites à *S. pyogenes* : prise en charge

Traiter par antibiotiques une pharyngite à S. pyogenes en Suisse permet de:

- 1. Diminuer le risque de complications aiguës (abcès rétro-pharyngés, ...)*
- 2. Diminuer le risque de complications séquellaires (RAA, glomérulonéphrite)*
- 3. Diminuer la durée des symptômes*
- 4. Aucune de ces réponses*
- 5. Toutes ces réponses sont justes*

Pharyngites à *S. pyogenes* : prise en charge

En cas de traitement, quel antibiotique est indiqué?

- 1. De la pénicilline pendant 6 jours*
- 2. De la pénicilline pendant 10 jours*
- 3. De la co-amoxicilline pendant 6 jours*
- 4. De la co-amoxicilline pendant 10 jours*
- 5. De la lévofloxacine pendant 6 jours*
- 6. De la lévofloxacine pendant 10 jours*



Pharyngites à *S. pyogenes* : prise en charge recommandée

Pharyngite de f

Diagnostic

Traitement empirique

Option : Observer - sans antibiotiques

- Même possible en cas de pharyngite causée par streptocoque du groupe A
- La durée des symptômes est légèrement raccourcie avec des antibiotiques (1-2 jours)

Indication thérapeutique (adultes et enfants)

- 3-4 points au score de Centor (voir diagnostic)
- ET
- TDR positive pour streptocoque du groupe A (Faire TDR uniquement si traitement antibiotique envisagé en cas de résultat positif)

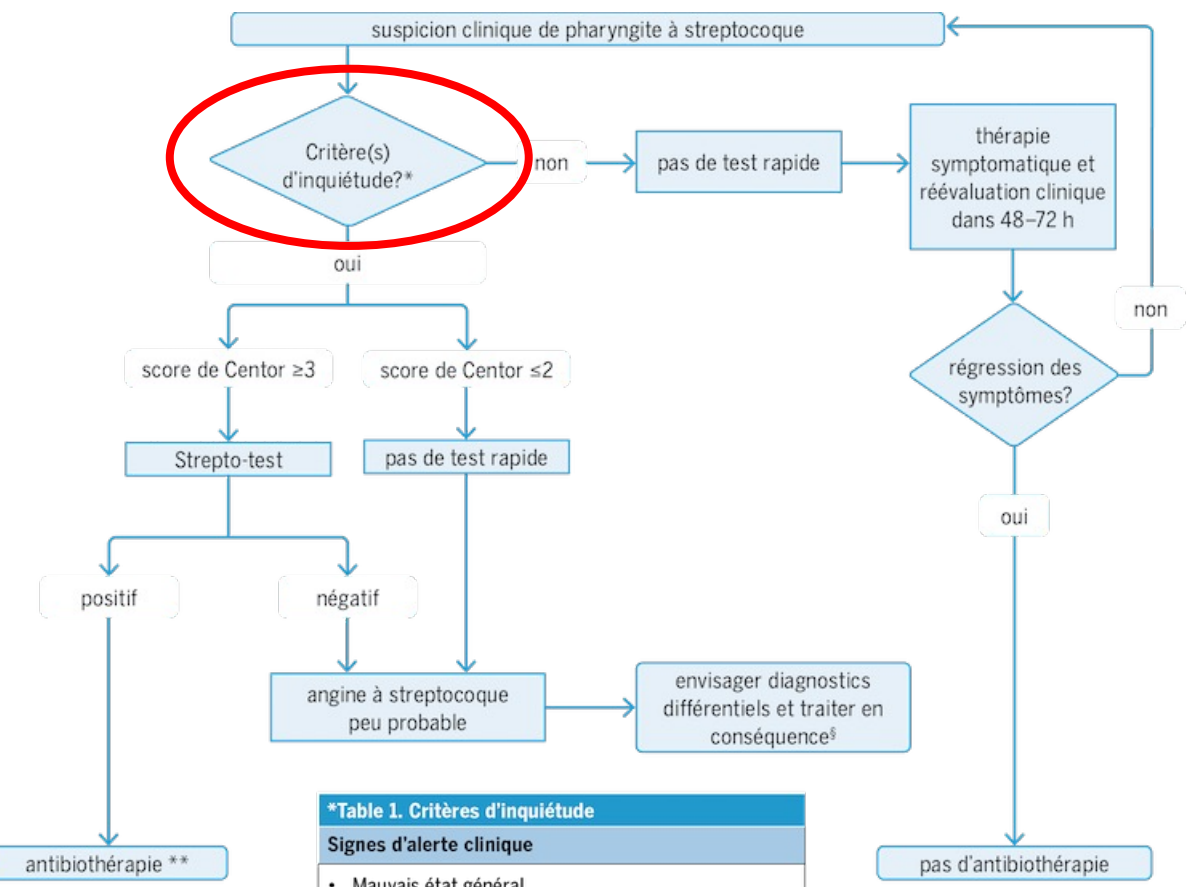
Adultes

- Pénicilline V 1 Mio U.I./12h per os, 6 jours
- Amoxicilline 1g /12h per os, 6 jours

Exceptions

- Allergie non sévère à la pénicilline: cefuroxime 500mg /12h per os, 6 jours
- Contre indication absolue à l'ensemble des bêta-lactamines: clarithromycine 500mg /12h per os, 6 jours

www.ssi.guidelines.ch



*Table 1. Critères d'inquiétude
Signes d'alerte clinique
• Mauvais état général
• Suspicion d'abcès périamygdalien/rétropharyngé
Risque augmenté de complications
• Immunosuppression
• Antécédents personnels ou familiaux de RAA*
• Patient ayant récemment immigré d'un pays en développement
• Valvulopathie cardiaque avec risque d'endocardite

* test rapide justifié quel que soit le score de Centor



Pharyngites à *S. pyogenes* : évidences

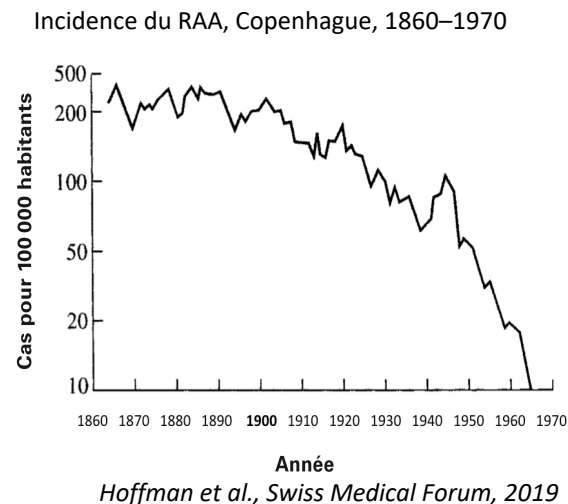
Historiquement: antibiothérapie systématique pour toutes pharyngites à *S. pyogenes* pour diminuer le risque de RAA (études « Fort Warren », 1950!)

En 2023, en cas de pharyngite à *S. pyogenes* prouvée ^{1,2}:

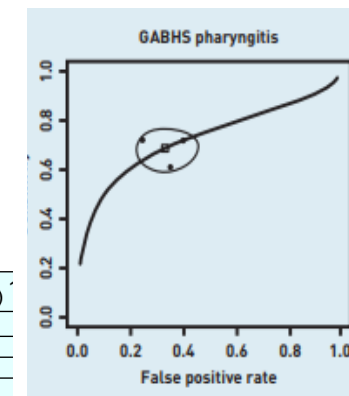
- Diminution du risque de RAA mais uniquement lorsque l'incidence est élevée
 - CH: <0.1/100'000/an
- Très faible diminution du risque de complications suppuratives
 - Légère diminution OMA/abcès selon Cochrane (mais vieilles études seulement)
 - Selon ESCMID trop faible pour être recommandé: **NNT 193-4300** ¹
- Diminution des symptômes: réelle mais modeste (**env. 16h**) et précoce, aucune à 7 jours

Autres facteurs à prendre en compte...

- Pharyngites à *S. pyogenes*: seulement 5-15% des pharyngites chez l'adulte
- Score de Centor: peu sensible et peu spécifique
- Portage asymptomatique fréquent (12% des enfants d'âge scolaire)



Score de Centor (un point est attribué pour chaque critère présent)
-fièvre rapportée ou mesurée $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$.
-absence de toux.
-exsudat de l'amygdale.
-adénopathies cervicales antérieures douloureuses.



Dale AP, BJGP, 2019

1. Spinks, Cochrane review, 2021
2. ESCMID Sore Throat Guideline Group, 2012



Infections à *S. pyogenes* : prophylaxie et vaccins

Risque d'infections secondaires: prophylaxie antibiotique post-exposition pour l'entourage?

- Transmission par contact, pouvant durer jusqu'à 21j sans AB. Sous AB: cultures négatives en 12h
- iGAS: risque pour l'entourage estimé dans 2 études à 19x (US) et 200x (Canada)¹
- Méta-analyse 2022¹: pas d'évidence claire pour un bénéfice d'une antibioprophylaxie
- *PEP pas recommandée selon sociétés d'infectiologies mais peut être considérée pour les groupes à risque*
 - *UK iGAS working group: grossesse ≥ 37 SA , nouveau-nés, ≥ 75 ans, varicelle <7 jours avant ou 48h après*

Vaccins ?

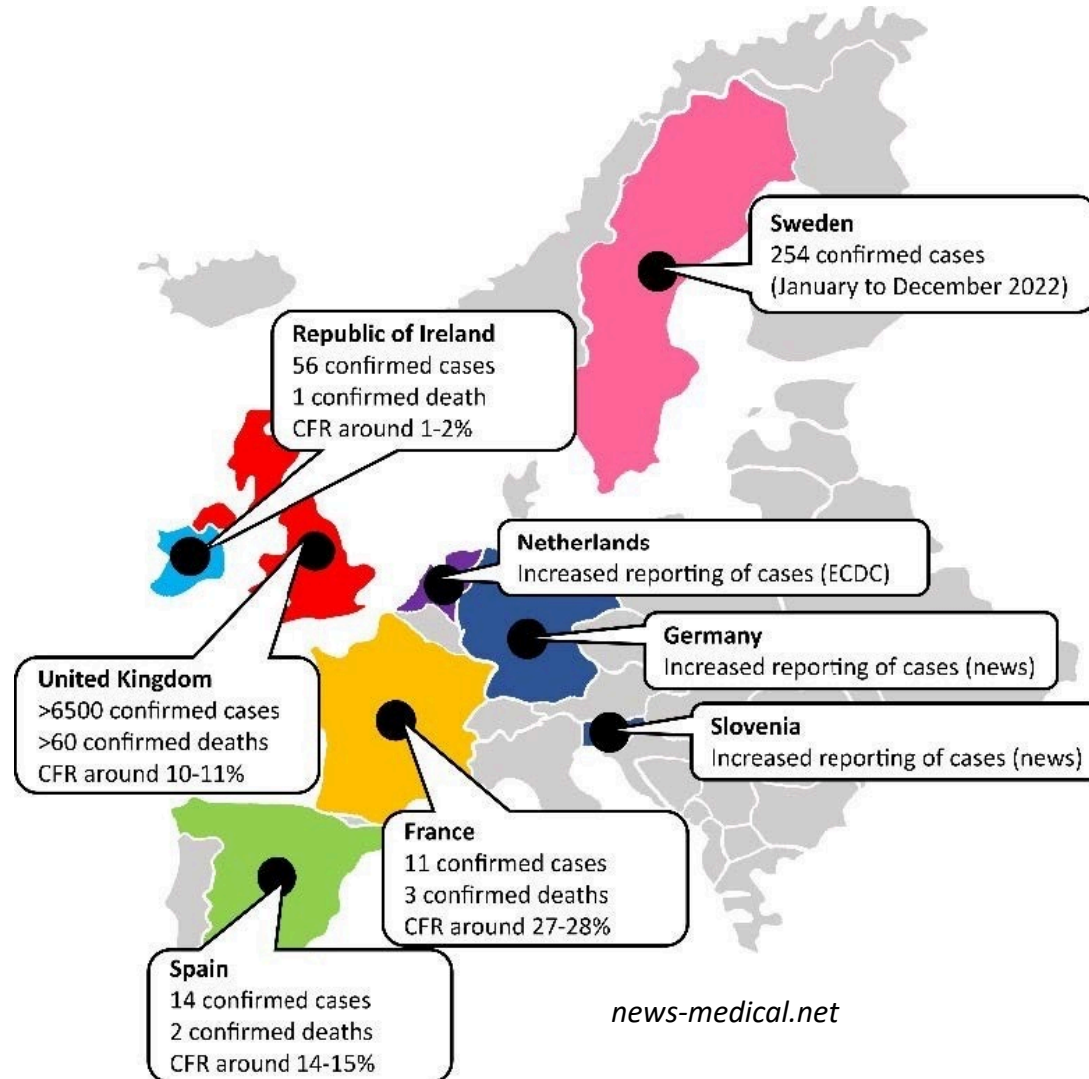
- 1 siècle de recherche, seulement 4 candidats-vaccins dans les pipelines!
- Complexité ²:
 - Diversité génétique importante
 - Epitopes associés à auto-immunité
 - Pathogènes humains sans model animal étudiable
- 2023: 3 vaccins en phase I, 1 en phase II, tous ciblent la protéine M
 - StreptAnova (phase II): vaccin peptidique multivalent → cible 30 sérotypes M (>90% pharyngites)

1. Khan et al., OFID, 2022

2. Brouwer et al., Nat Rev, 2023



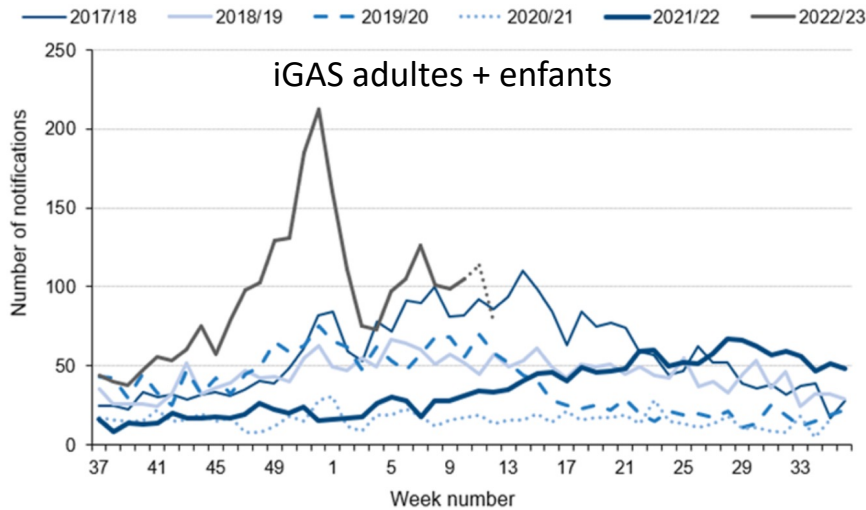
Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle





Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

1. Royaume-Uni

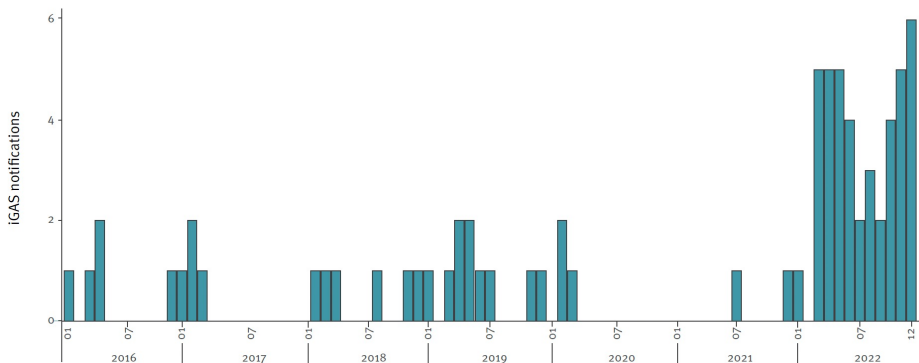


UKHSA, 7 May 2023

Identification d'infections invasives à *S. pyogenes* saison 2022-2023 (United Kingdom Health Security Agency)

- 3'287 cas (vs 1'300/an moyenne sur 5 ans) dont 23% d'enfants
- 426 décès dont 11% d'enfants (48)
- Pic: fin décembre 2022
- Age médian: 52 ans

2. Pays-bas



De Gier, Eurosurveillance, 2023

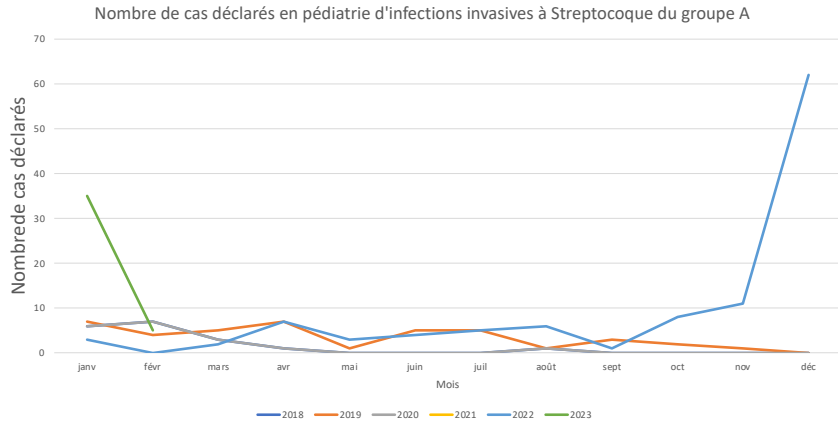
Identification d'infections invasives à *S. pyogenes* en 2022 (uniquement déclaration obligatoire: fasciite nécrosantes et TSSS)

- 319 cas (vs 146/an moyenne sur 5 ans) dont 13% d'enfants 0-5 ans
- Age médian: 55 ans
- Répartition dans le pays



Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

Et en Suisse?



Courtesy: Dre B. Obama

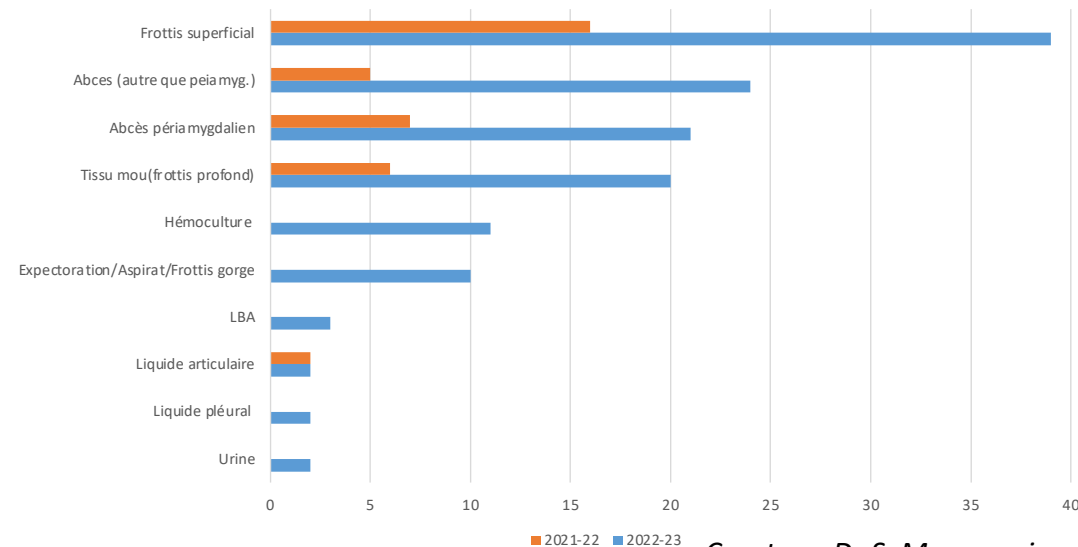
Pas de déclaration obligatoire !

Déclaration d'infections invasives à *S. pyogenes* saison 2022-2023 enfants (Swiss Pediatric Surveillance Unit)

- 162 cas (01.11.22 – 31.03.2023) versus 41 en 2019 (pré-pandémie)
- 4 décès

Aux HUG

Cultures positives SGA(2021-22 vs 2022-23)



Courtesy: Dr S. Musumeci

Saison 2021-2022: surtout frottis superficiels, abcès

Saison 2022-2023:

- Identification plus fréquente
- Beaucoup plus d'infections invasives et d'identification dans des hémocultures, expectorations, LBA,...



Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

*L'augmentation actuelle des infections invasives à *S. pyogenes* est expliquée par :*

- 1. L'émergence d'une souche plus virulente*
- 2. Une augmentation de souches résistantes à la pénicilline*
- 3. Une baisse de l'immunité anti-streptocoques suite à la pandémie COVID-19*
- 4. Une amélioration des méthodes de détection*
- 5. Les vaccins COVID*





Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

1. Emergence d'une souche plus virulente?

- WGS souches circulantes UK (adultes et enfants, toutes infections) ^{1,2}
 - *emm* 1 > *emm* 12 > *emm* 89
 - même souches que les années précédentes

- WGS souches circulantes Pays-Bas (1083 isolats adultes et enfants, toutes infections) ³
 - *emm* 1 > *emm* 12 > *emm* 22
 - même souches que les années précédentes

- WGS souches circulantes France
 - isolats d'enfants (135)⁴ et adultes (1165)⁵ avec iGAS⁴: *emm* 1 > *emm* 12
 - même souches que les années précédentes

- iGASWISS Project (Invasive GAS infection in Switzerland)
 - Analyse de l'outcome clinique et séquençage génomique, recrutement tous hôpitaux universitaires: **en cours**
 - Investigateurs: Dr S. Musumeci et Pr J. Schrenzel

1. Alcolea-Medina et al., CMI, 2023

2. UKHSA, 26 Mars 2023

3. De Gier, Eurosurveillance, 2023

4. Lassoued, JID, 2023

5. Plainvert, ECCMID 2023



Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

2. Emergence de résistances?

INFECT

	Amoxicilline	Penicilline G	Penicilline V	Fluoroacill	Amoxic/Clevul	Pipera/Tazoba	Cefazolin	Cefuroxime	Cefuroxime A	Cefazidime	Ceftriaxone	Cefepime	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Aztreonam	Ciprofloxac	Levofloxac	Moxifloxac	Norfloxac	Ofloxac	Gentamicin	Tobramycin	Azithromycin	Clarithromyc	Erythromycin	Telcoplanin	Va-
<i>S. anginosus</i>	100	100	91	100	100	100	99			99	100	100	100	100		8	95	99	6		82			86	81			
<i>S. bovis</i>	100	97		99	100	100	100			98	100	100	100	100		0	87	89			57			58	60			
<i>S. dysgalact</i>	100	100	100	100	100	100	100			100		100	100				11	96			0		69	80	77			
<i>S. pneumonia</i>	96	89	83	97	98	100	94			99	100	100	100			67	20	99	100	99	17		92	89	87			
<i>S. pyogenes</i>	100	100	100	100	100	100	100			100		100	100			25	12	98	97	100	21		91	87	85			
<i>S. viridans</i>	90	84	49	92	85	99	100			94	97	100	100			0	93	98	0		47	0		55	62			
<i>Yersinia</i>	0			5	98		83			99	99	97	100	100	98	100	100	100	100		100	100						

100% de sensibilité à la pénicilline

ANRESIS, 2022

Antimicrobial susceptibility results obtained from routine laboratory surveillance so far this season indicate tetracycline resistance in 12% of GAS sterile site isolates; this is lower than at this point last season (35%). Susceptibility testing of iGAS isolates against erythromycin indicated 4% were found resistant (compared with 13% last season), and, for clindamycin, 4% were resistant at this point in the season (12% last season). Isolates remained universally (100%) susceptible to penicillin.

UKHSA, 15 May 2023

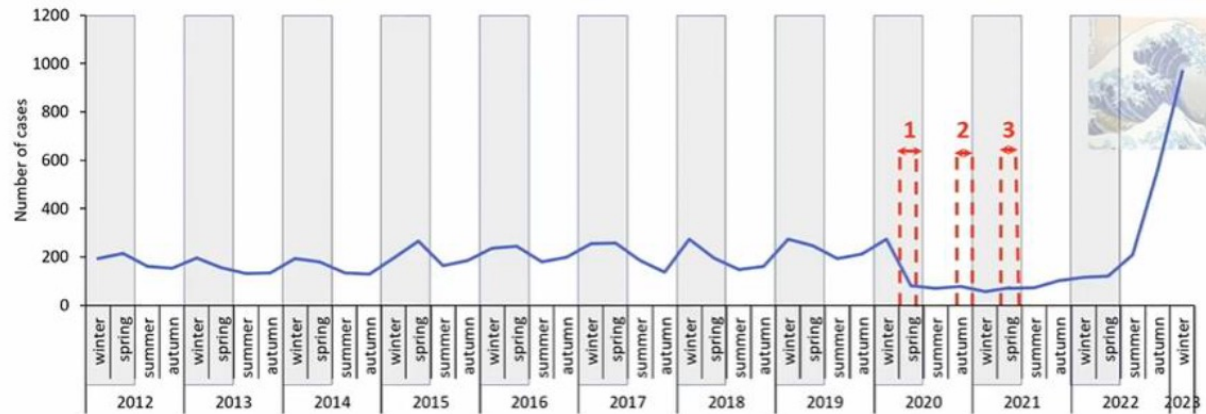




Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

3. Baisse de l'exposition/immunité post-pandémie COVID-19, susceptibilité augmentée?

- Diminution de 25% des infections invasives durant pandémie
- « dette immunitaire » et rebond épidémique, difficile à prouver!



Plainvert C., ECCMID 2023

En France:

- Perte de saisonnalité depuis 2020
- ↗ significative depuis été 2022

En cours d'investigation...

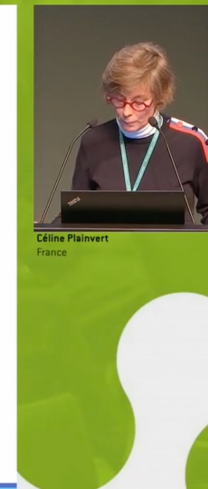
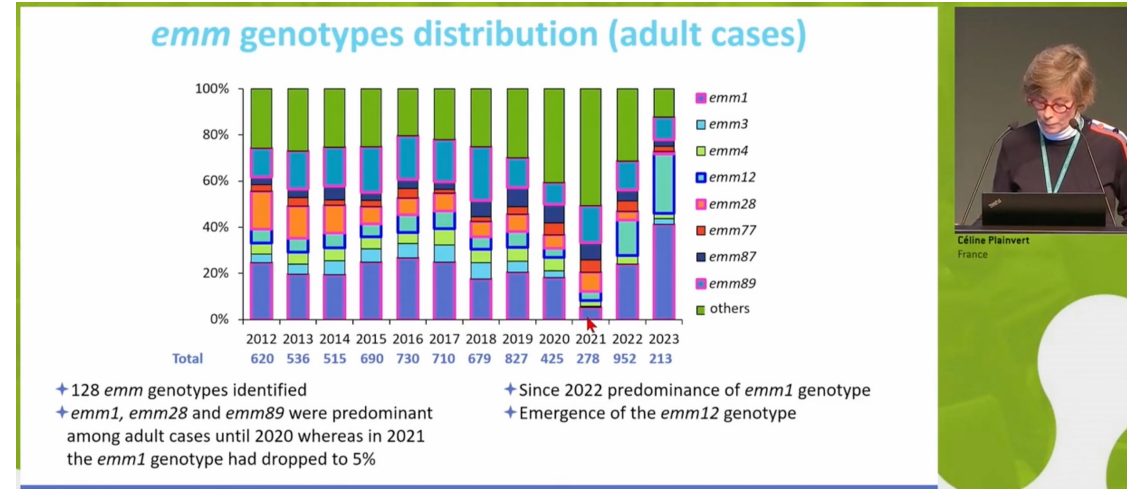
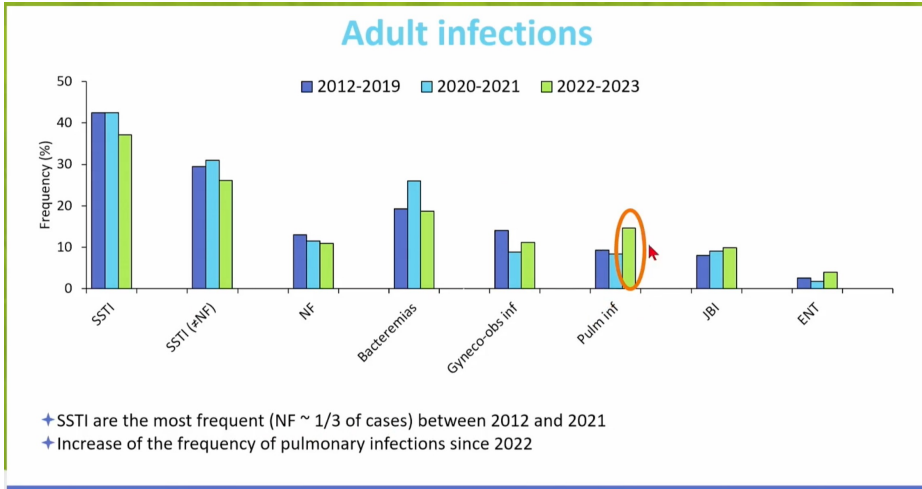
4. Synergie infections virales - *S. pyogenes*?

- Augmentation des cas de varicelle? Pas vraiment...
- Mais augmentation des infections virales respiratoires saisonnières (RSV,...)
- Fragilisation de l'épithélium après infection virale? Par homologie Influenza A - *S. pneumoniae*



Infections invasives à *S. pyogenes*: situation actuelle

5. Le plus probable: multifactoriel!



1. Plainvert C., ECCMID 2023

En France pendant la période 2022-2023 ¹:

- Variation dans les tableaux cliniques
 - Enfants: infections pulmonaires > tissus mous > ORL
 - Adultes: infections tissus mous > pulmonaires > gynéco-obst
- Mêmes génotypes présents mais variations dans la fréquence
 - Expansion massive du génotype *emm1* (dont clone M1_{UK}) → haut potentiel épidémiologique? Tropisme différent?

Rebond épidémiologique/retrait des mesures barrières
+ circulation de souches avec un tropisme élargi
+ surinfection d'infections virales



Infections invasives à *S. pyogenes*: conclusions

Résurgence actuelle d'infections invasives à *S. pyogenes* chez adultes et enfants

- Souches restent universellement sensibles à la pénicilline
- Manifestations inhabituelles (pneumonies, méningites,...)
- Y penser même en l'absence de pharyngite ou de brèche cutanée

➤ Cause?



Pas de modification des guidelines pour les pharyngites:

- Antibiotiques ne diminuent que très peu le risque de complications aiguës ou chroniques
- Infections invasives: souvent sans pharyngites qui précèdent

➤ *Traitement symptomatique dans les premières 72h*

➤ *Absence d'amélioration à 72h ou en présence de « red flag »:*

➤ *Pénicilline V 1mioU/12h pendant 6 jours*

➤ *Amoxicilline 1g/12h pendant 6 jours*

**Critères «red flag»
pour une évaluation minutieuse du patient
et une possible antibiothérapie immédiate
(modifiée selon [6, 23, 51]).**

- Le patient semble très malade (décision clinique du médecin expérimenté)
- Immunosuppression (par ex. cancer, chimiothérapie)
- Evolution inhabituelle: augmentation de la douleur, mal-être, troubles de la déglutition ou fièvre après la première consultation, absence d'amélioration en 4-7 jours
- Troubles ou anomalies strictement unilatérales (indice possible de complications comme abcès périamygdalien, situation inhabituelle)
- Le toucher sur le côté du cou est douloureux (indication possible d'un abcès)
- Le patient ne peut plus avaler, ouvrir la bouche («trismus»)
- Suspicion de scarlatine: éruption cutanée rouge, «langue framboisée», aspect «papier abrasif» palpable de la peau*
- Antécédents personnels ou familiaux de rhumatisme articulaire aigu
- Jeunes enfants, âge >65 ans, comorbidités significatives
- Eventuellement: patient ayant récemment immigré d'un pays en développement**

Merci pour votre attention

Remerciements

Service des maladies infectieuses:

- Pr L Kaiser
- Dr TT Pham
- Dr D Neofytos
- Dr S Musumeci
- Dre B Obama
- Pre K Posfay

Liens utiles

www.ssi.guidelines.ch

<https://pigs.ch/invasive-group-a-strep/>

lena.royston@hcuge.ch