

Infections invasives à streptocoque du groupe A : Un pathogène strictement humain

Pr. Claire Poyart

**CNR des Streptocoques
Service de Bactériologie GH Cochin
INSERM 567**

Inserm

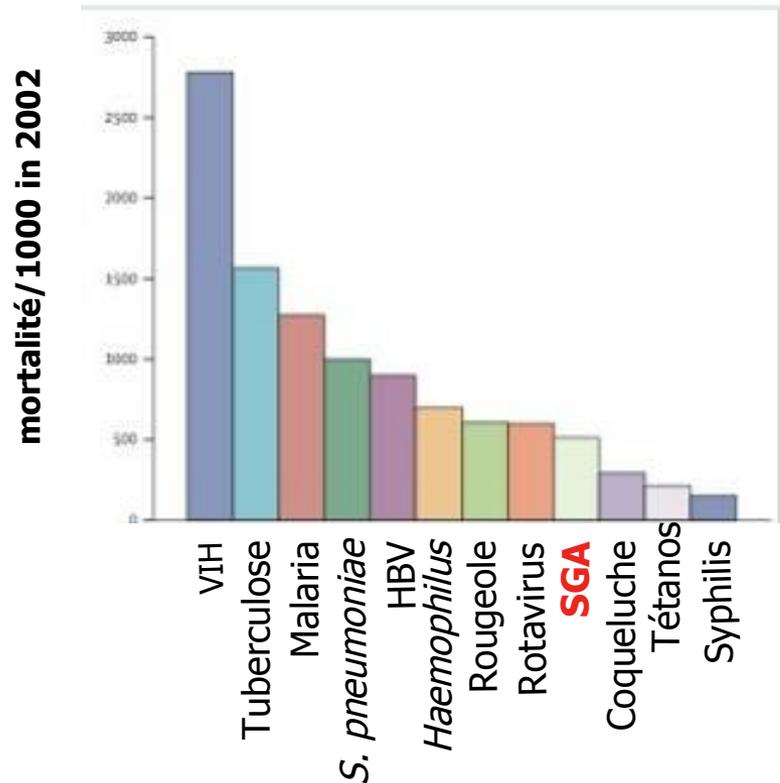
Unité 567

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



Estimation globale des infections à SGA aux Etats Unis

- **Angines**
 - **616 million cas/an**
- **Infections invasives**
 - **663,000 cas/an**
 - **163,000 morts/an**
- **Rhumatisme articulaire aiguë**
 - **282,000 cas/an**

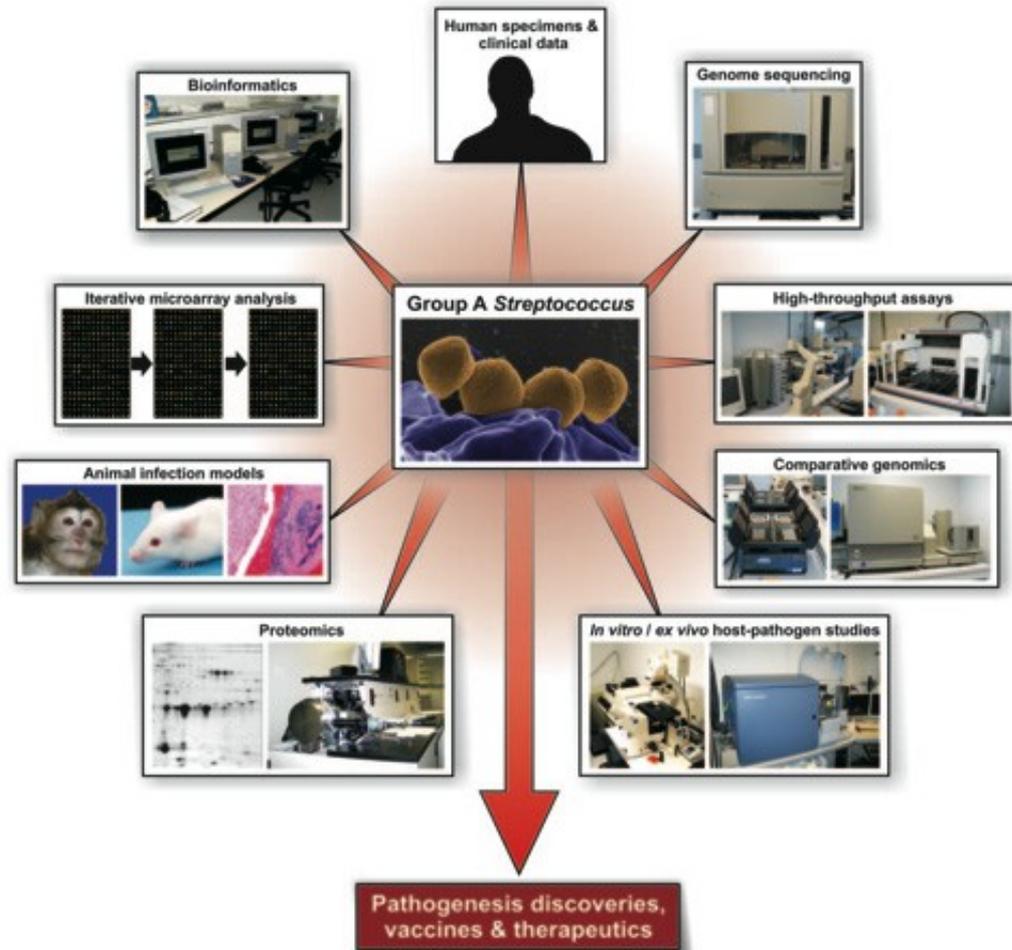


Où trouve-t-on des SGA et comment se contamine-t-on

- **Bactérie strictement humaine**
- **Contamination inter-humaine**
 - **Par voie aérienne ou par contact direct dans l'entourage des enfants ou des adultes atteints de pharyngites ou de lésions cutanées**

Pathogénie des infections à SGA : Nouvelles avancées technologiques

1484 Musser and DeLeo
AJP December 2005, Vol. 167, No. 6



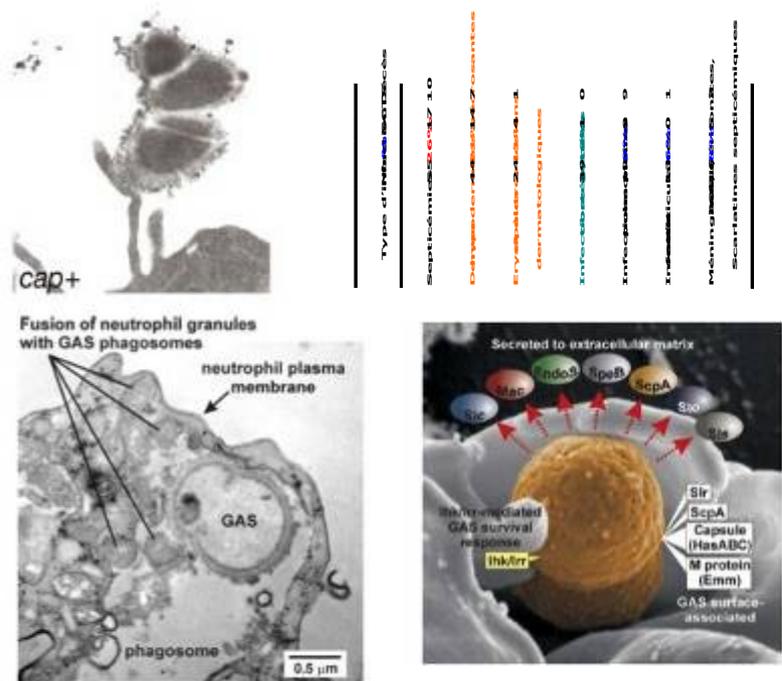
4 étapes-clés contribuent à la pathogénicité des streptocoques

1. **Adhérence aux surfaces épithéliales: étape de colonisation**

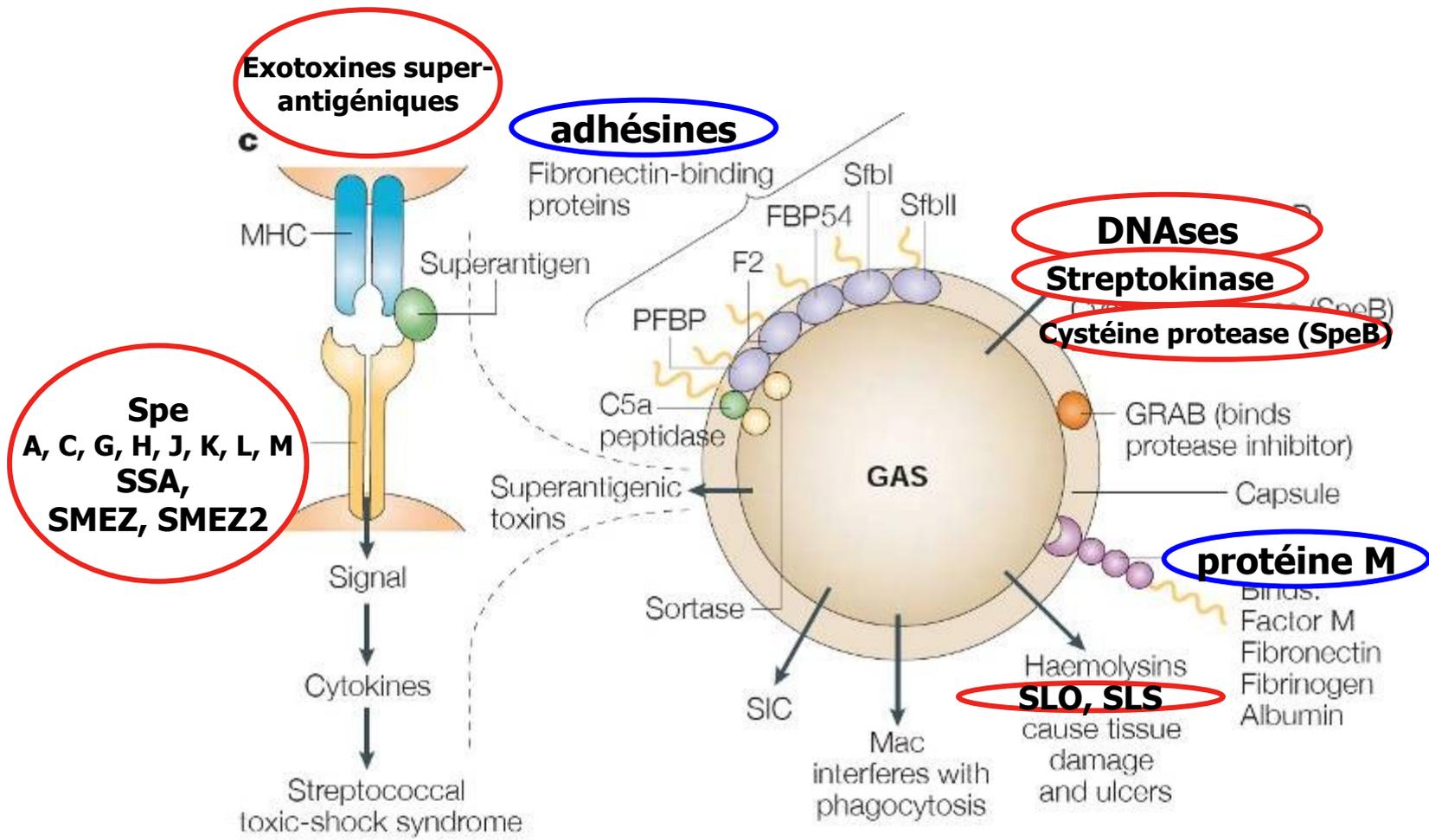
2. **Pénétration des barrières physiologiques (épithélium respiratoire et BHE) : étape d'invasion**

3. **Échappement au système immunitaire : résistance à la phagocytose, stress oxydatif, peptides cationiques**

4. **Activation de la réponse inflammatoire: évolution vers le sepsis**



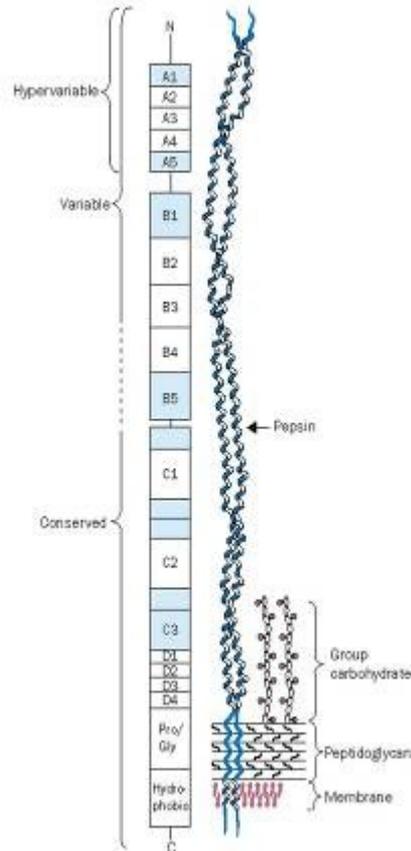
Facteurs de virulence des SGA



Adapté de Mitchell Nature Rev Microbiol 2003

● La protéine M

- Le plus étudié des facteurs de virulence des SGA
- Constituée de deux chaînes peptidiques surenroulées ayant une tige centrale hélicoïdale
- Plus de 120 sérotypes distincts
 - Soumise à variation antigénique
 - Pharyngites : M1,3,5,16,18
 - GNA : 12 and 49
 - Impétigo et infections cutanées : M49,52,55,59,61
 - SCTS : M1,3
- Joue un rôle majeure
 - dans l'adhérence aux cellules épithéliales (kératinocytes CD 44+)
 - dans l'inhibition de la phagocytose par les PMN et les macrophages en inhibant la fixation de la fraction C3b à la surface de la bactérie.
- Se lie au fibrinogène
 - Le fibrinogène lui-même se liant au plasminogène qui est activé en plasmine par la streptokinase bactérienne facilitant ainsi sa diffusion dans les tissus



Nouveau rôle de la protéine M dans le syndrome de choc toxique

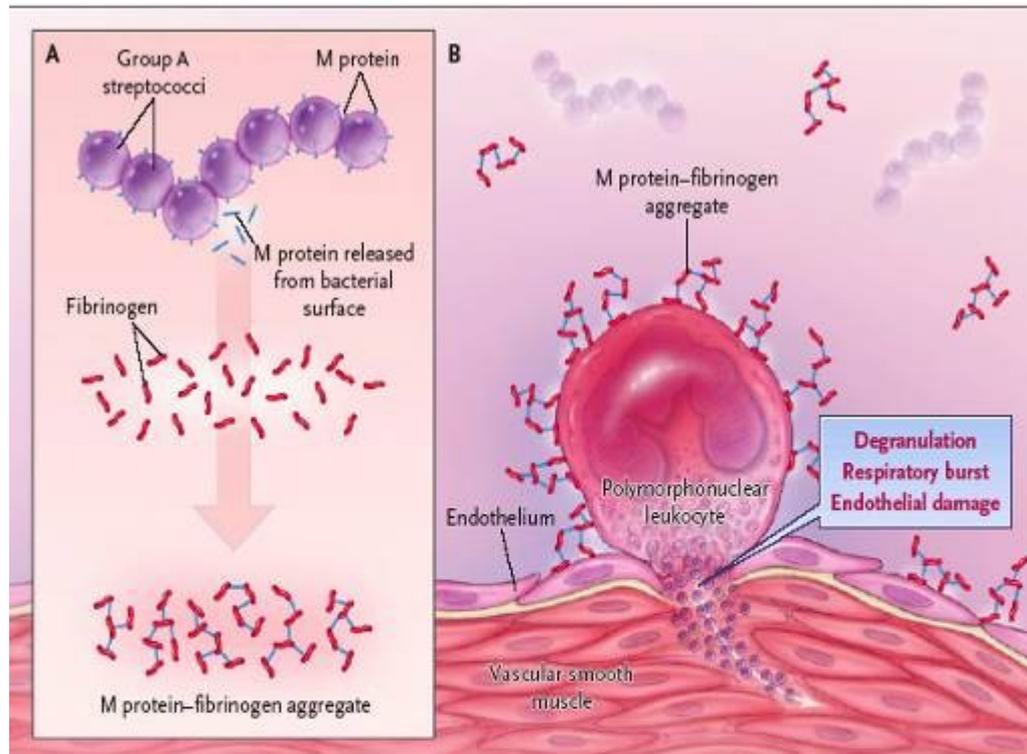


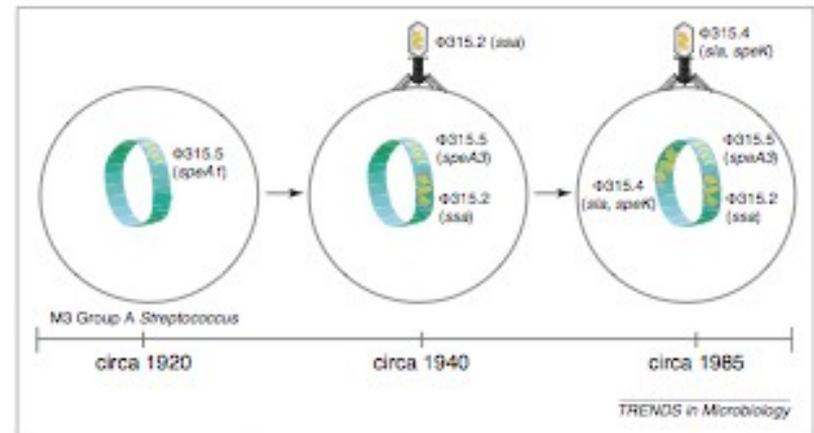
Figure 1. Mechanism of Damage Due to M Protein.

As group A streptococcus invades the blood, M protein is shed from its surface and forms a complex with fibrinogen. A recent study shows that the M protein-fibrinogen complexes bind to integrins on the surface of polymorphonuclear leukocytes, activating these cells.¹ Once activated, the polymorphonuclear leukocytes adhere to endothelium and degranulate, releasing a wide variety of hydrolytic enzymes and producing a respiratory burst. The resulting damage to the underlying endothelium leads to vascular leakage and hypercoagulability, which in turn cause the hypotension, disseminated intravascular coagulation, and organ damage that are characteristic of the streptococcal toxic shock syndrome.

Herwald H, Cramer H, Morgelin M, et al. . Cell 2004;116:367-79
Brown EJ. N Engl J Med. 2004 May.

Plasticité du génome et facteurs de virulence des SGA

- Bactérie à multiplication extracellulaire
- 12 génomes séquencés
 - 10% de variation
- Sécrétant de nombreuses toxines et enzymes
- Dont les gènes sont souvent portés par éléments génétiques mobiles
 - 12.5% du génome de la souche M3 d'origine phagique
 - 7.1% du génome de la souche M1 d'origine phagique
 - 10.8% du génome de la souche M18 d'origine phagique



Beres et al. 2004. PNAS

Facteurs de virulence (FV) et infections invasives

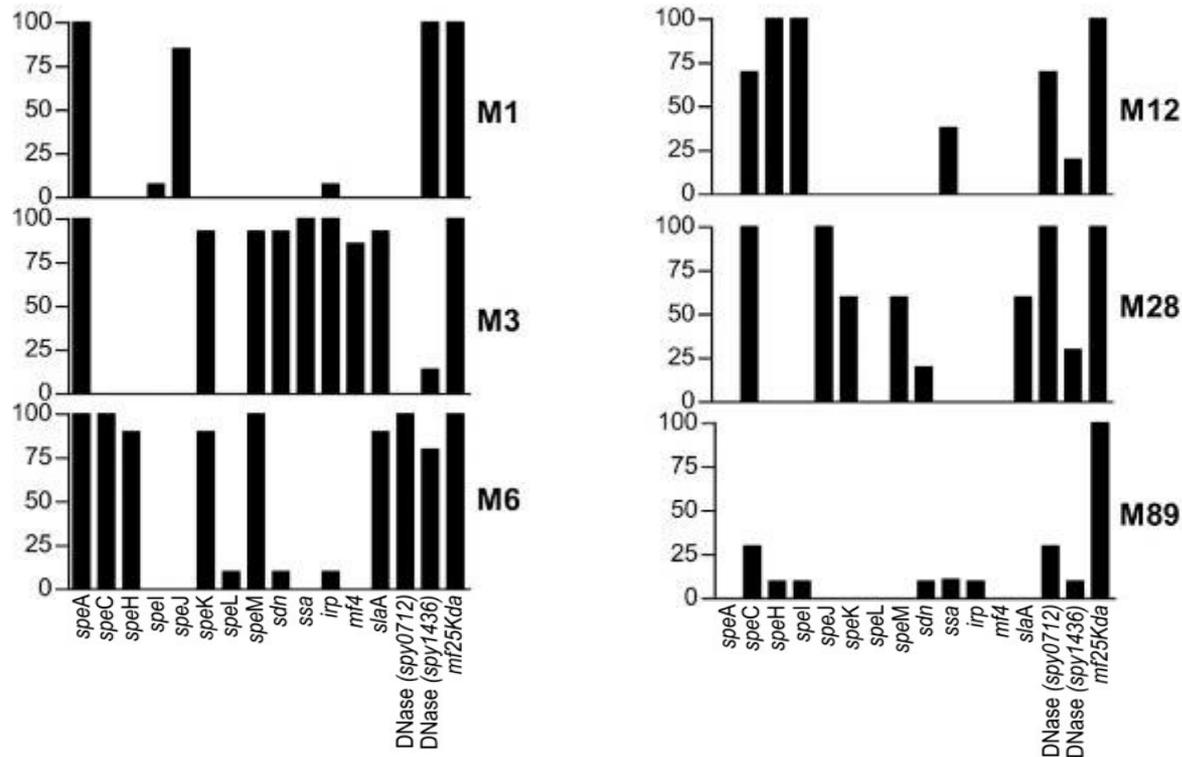
- Existe-t-il un clone responsable ?
 - Non, mais prédominance des clones M1, M3, M28, M89
 - Au sein des ces clones
 - Variations génétiques (éléments génétiques mobiles)
 - due à l'acquisition de phages (véhicules de facteurs virulence)
 - recombinaison entre des séquences d'insertion
- Existe-t-il un panel caractéristique de FV ?
 - Non, deux types de FV
 - Ceux présents dans toutes les souches (pangénome)
 - (protéine M, SLO, SLS, Streptokinase, SpeB, hyaluronidase, C5a peptidase)
 - Ceux présents sur des phages
 - Exotoxines superantigéniques (moins de 50% des souches de SGA responsables de TSS possède ces gènes et SpeA 55%...)
 - Adhésines, Sic
 - C'est donc une combinaison de FV
- Expression différentielle des gènes de virulence
 - (systèmes de régulation, fitness)

Présence des gènes codant pour les exotoxines dans les souches de SGA

No. de gènes codant pour des exotoxines	No. (%) de gènes dans les souches invasives (n = 42)	No. (%) de gènes dans les souches non invasives (n = 26)
3	4 (10)	4 (15)
4	2 (5)	0 (0)
5	10 (24)	2 (8)
6	3 (7)	4 (15)
7	4 (10)	5 (19)
8	4 (10)	6 (23)
9	14 (22)	5 (19)
10	1 (2)	0 (0)

Gènes recherchés *speA*, *speC*, *speG*, *speH*, *speI*, *speJ*, *speK*, *speL*, *speM*, *smeZ*, *mf25K*, putative DNase, putative *mf4*, *ssa*, and *sdn*.

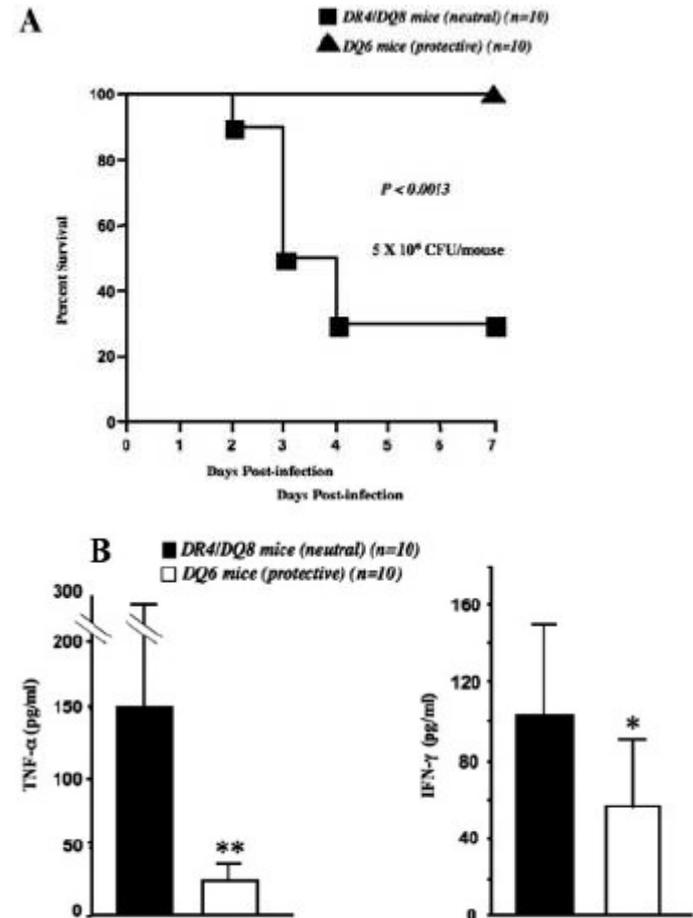
Répartition des gènes phagiques codant pour les exotoxines en fonction du génotype M



McMillian et al. 2006 CID.

Infections invasives à SGA et prédisposition génétique

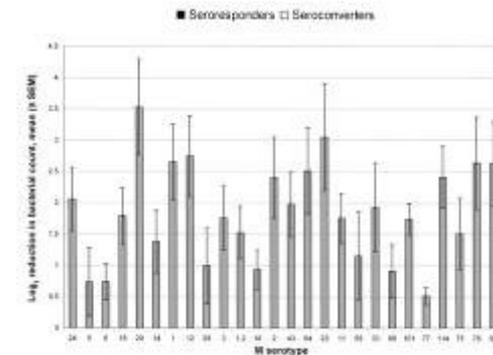
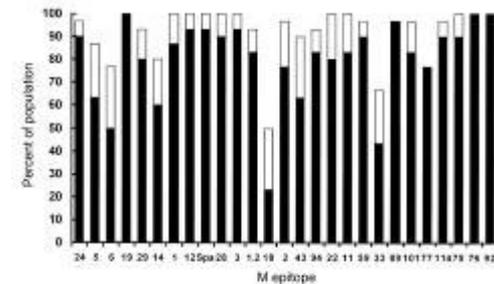
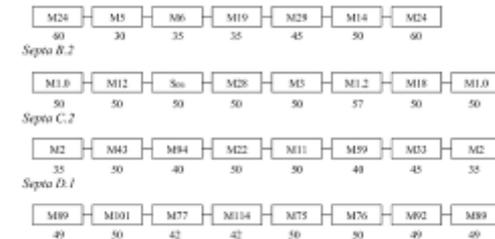
- L'intensité de la réponse inflammatoire engendrée par la stimulation SAg varie considérablement *in vitro* et *in vivo*
- Association significative entre certains allèles HLA de classe II et la sévérité des infections invasives à SGA (Kotb et al. *Nature Med* 2002)
 - Haplotype *DR15/DQ6* confère une protection
 - Haplotype *DR14/DQ5* confère une sensibilité accrue
 - Haplotype *DR4/DQ8* est neutre
- Modèle de souris transgéniques HLA Classe II
 - (Nooh et al. *J Immunol* 2007)



SGA et Perspectives vaccinales

- Rationnel
 - Incidence importante pharyngites
 - Persistance du RAA dans les pays en développement
 - Augmentation des infections invasives
 - Nombre de cas et de morts estimés due à des infections invasives à:
 - SGA:
 - 3147/806 (26 % mortalité)
 - Méningocoques:
 - 212/7 (34 % mortalité)
- Candidats vaccins
 - Protéine M+++
 - (région variable et conservée, phase I sur un hexavalent, et 26-valent StreptAvax)
 - Autres (C5a peptidase, capsule, Ag Groupe A, Spa...)

Item A.1

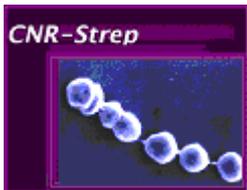


(McNeill et al 2005 CID)

Epidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* Données du CNR

Pr. Anne BOUVET

**Centre National de Référence des Streptocoques
Laboratoire Associé pour les Infections à Streptocoques du Groupe A
des Adultes,
Service de Microbiologie
Hôtel Dieu, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris**



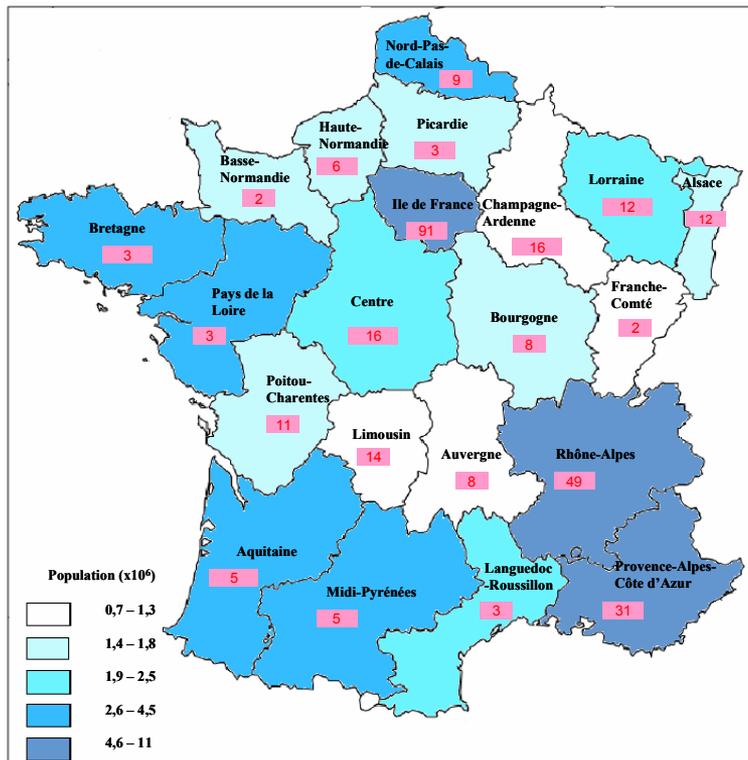


Incidence en Europe 2003 - 2006 2,5 à 3 / 100 000 habitants

En France métropolitaine en 2006

- **61.5 x 10⁶ habitants**
- **293 souches invasives**

Représentativité **8-10%** des souches invasives



- Manifestations cliniques
- Répartition selon l'âge
- Marqueurs microbiologiques
- Cas groupés

Manifestations cliniques de 210 cas invasifs

Type d'infection	Nbre	%	SCTS	Décès
Septicémies	55	26%	17	10
Dermo-hypodermites nécrosantes	44	21%	14	7
Erysipèles et autres lésions dermatologiques	24	11%	4	1
Infections gynéco-obstétricales	39	19%	1	0
Infections pleuro-pulmonaires	19	9%	9	9
Infections ostéo-articulaires	13	6%	0	1
Méningites, Péritonites, Inf. ORL, Scarlatines septicémiques	16	8%	5	2

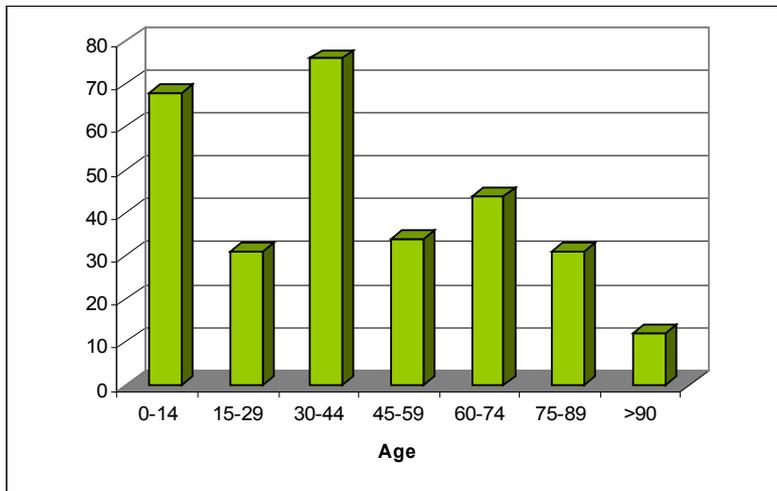
Pronostic de l'ensemble des infections

Syndrome de Choc Toxique Streptococcique (SCTS) : 24%

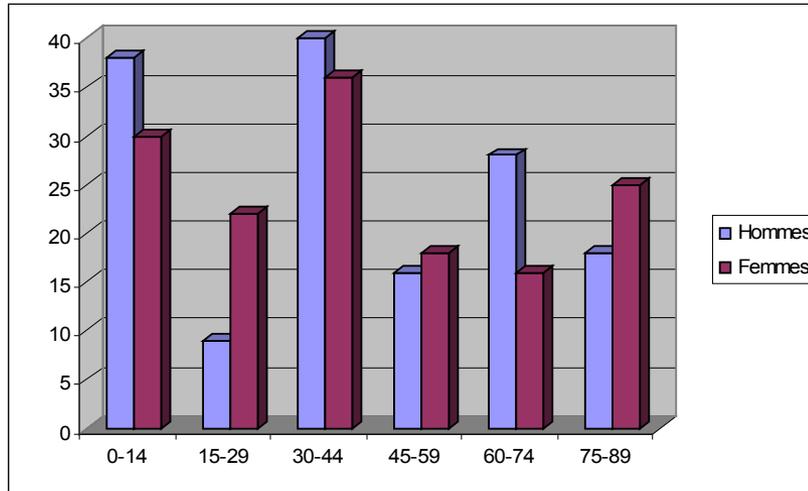
Décès : 13 % des infections invasives, 42% des SCTS

Répartition des infections invasives selon l'âge

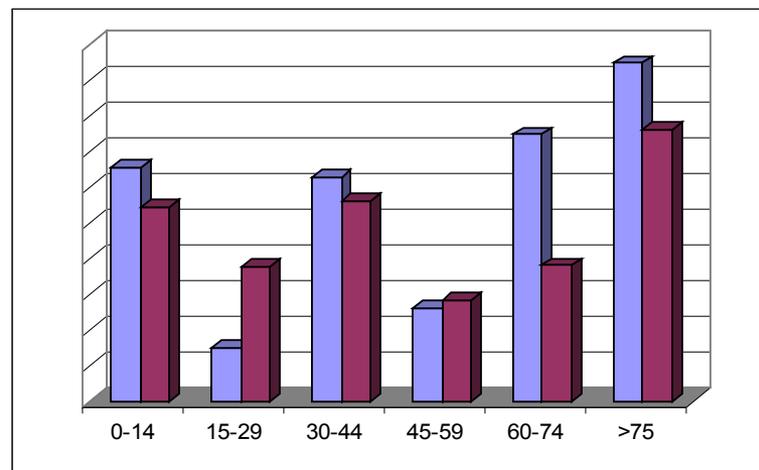
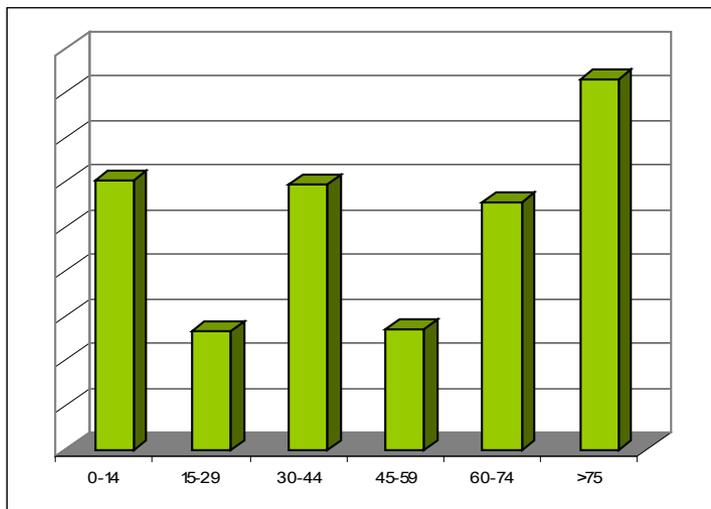
Effectifs par tranche d'âge (Hommes + Femmes)



Par tranche d'âge et sexe



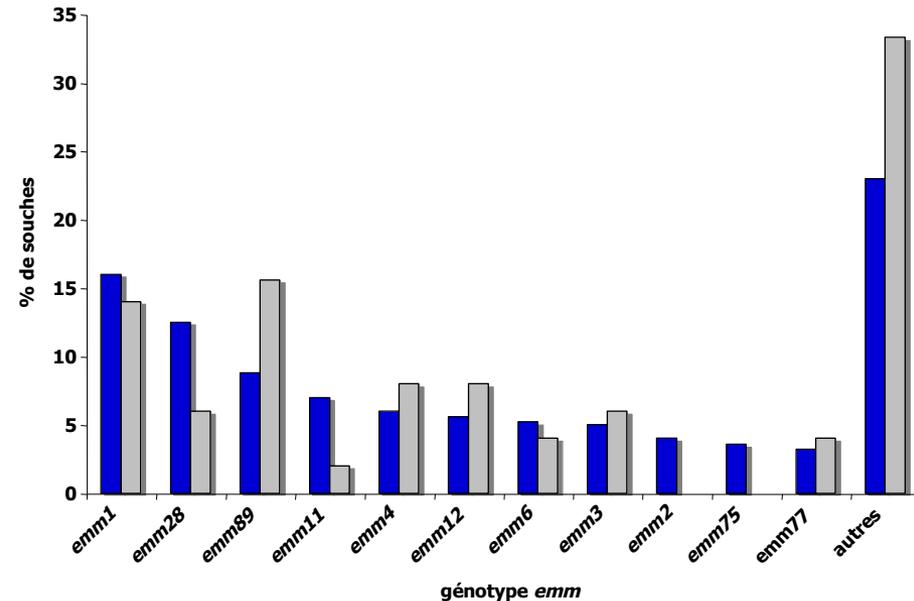
Incidence relative



Répartition des génotypes *emm*

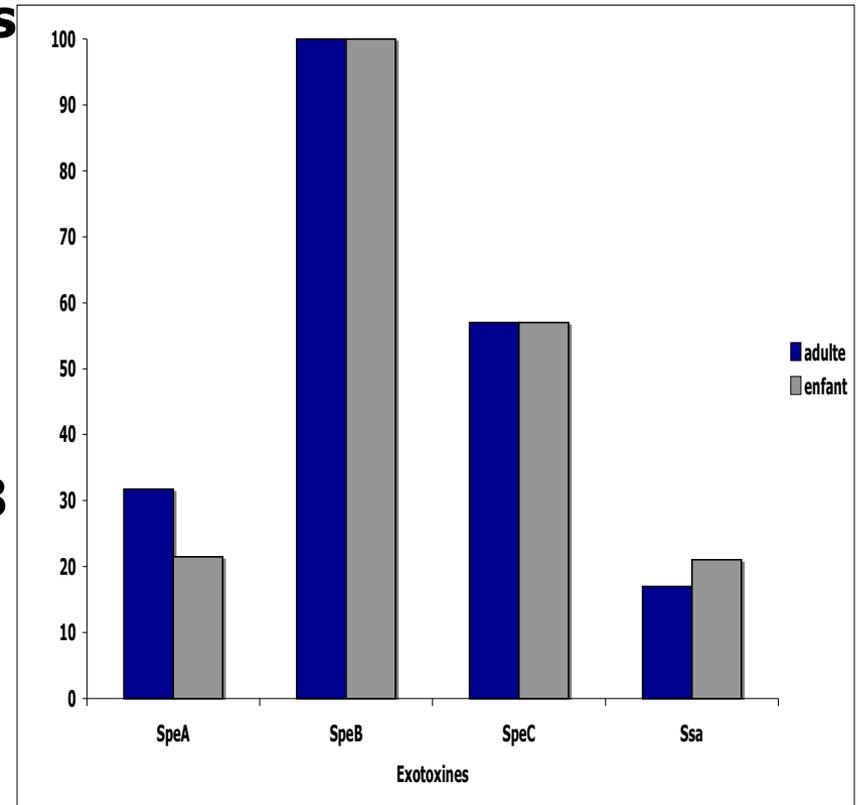
- **41 génotypes *emm* différents**
- ***emm 1*, *emm 28* et *emm 89* plus d'un tiers des souches**

Répartition des souches de SGA invasives en fonction du génotype *emm*



Présence des exotoxines dans les souches invasives de SGA

- **SpeB** est présent dans % des souches
- **SpeA**
 - 98% des souches *emm 1*
 - 83% des souches *emm 3*
- **SpeC**
 - 87% des souches *emm 28*
 - 70% des *emm 89*,
 - 20% des *emm 1*
 - absente des *emm 3*
- **Pas de différence entre les souches adultes et enfants**



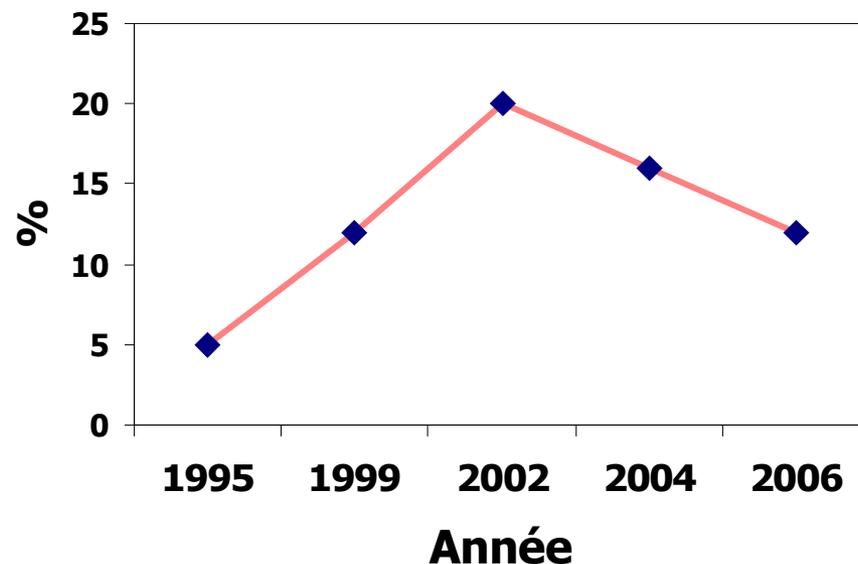
Evolution de la résistance aux antibiotiques des souches de SGA responsables d'infections invasives

En 2006 :

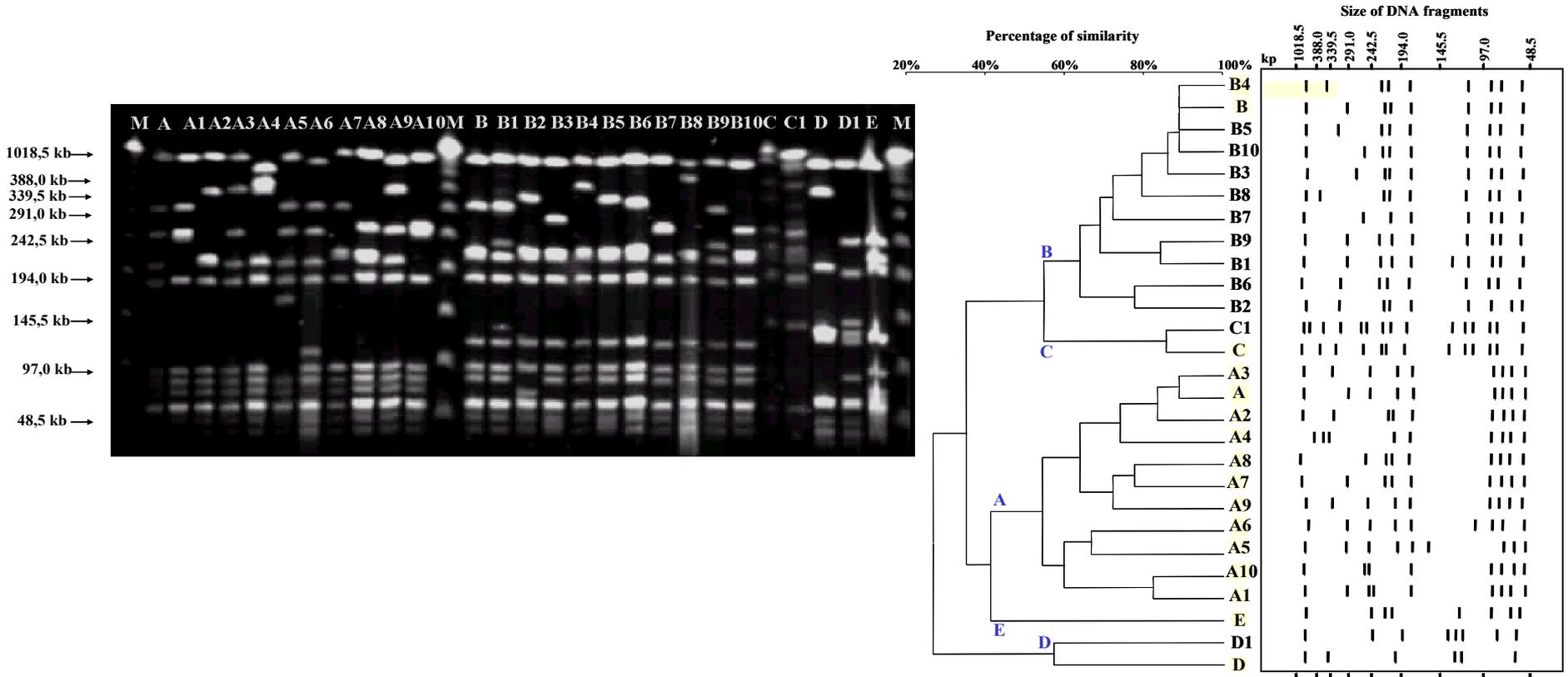
- **Résistance à l'érythromycine 12%**
 - MLSBc (*ermB*) : 90%
 - M (*mef*) : 10%
- **Résistance à la tétracycline 19%**
- **Résistance aux deux familles Cyclines et MLS 5%**

Association génotype *emm* - résistance

- ***emm* 28:**
 - 32% Erythro- et Clinda-R (*ermB*), Bac-R, Strepto- et Kana-R
- ***emm* 11:**
 - 53% Tétra-R, Erythro- et Clinda-R (*ermB*), Kana-R



Pulsotypes des souches *emm28*: intérêt dans les cas groupés



Doloy, A. ASM, Streptococcal genetics, St-Malo 2006



Enquête Nationale Prospective sur les Infections Invasives à SGA

- **Centre national de référence des streptocoques (CNR-Strep) :**
 - CNR-STREP, Paris : Pr Claire Poyart, Dr Asma Tazi
 - Laboratoire associé Streptocoques du groupe A adultes (Hotel Dieu) : Pr Anne Bouvet, Dr Alexandra Doloy
 - Laboratoire associé Streptocoques du groupe A enfants (Robert Debré) : Pr Edouard Bingen, Dr Philippe Bidet.
 - Laboratoire associé, technologie innovantes (IP): Dr Patrick Trieu-Cuot
- **Institut de veille sanitaire (InVS), unité des maladies à prévention vaccinales, Saint Maurice 94 :**
 - Dr Agnès Lepoutre, Annie Leblond, Dr Daniel Levy-Bruhl