



Génotypes *emm* et facteurs de virulence du streptocoque de groupe A (SGA) dans les infections invasives et non invasives chez l'enfant

Etude prospective multicentrique (StreptoPédiA)

J. Gaschignard, P. Bidet, C. Levy, F. Dubos, J. Toubiana, Y. Gillet,
E. Grimprel, S. Bonacorsi, C. Picard, A. Faye



Conflits d'intérêt

- **Aucun**

Infections à SGA : diversité et gravité potentielle

- **Infections invasives (IISGA) :**
 - Résurgence pays riches depuis années 80 [Caparetis , Lancet Inf Dis 2005, Nasser , PNAS 2014](#)
 - Monde : IISGA > 650.000 cas et > 150.000 décès [Caparetis , Lancet Inf Dis 2005](#)
 - France : ↑ incidence de 0,8 à environ 3/100.000 [Plainvert et al, Arch Ped 2014, CNR SGA](#)
- **Physiopathogénie des IISGA complexe :**
 - **Bactérie** : facteurs de virulence (FDV) => adhésion, invasion, échappement immunitaire, activation – choc [Fraser Immunol Rev 2008, Bidet Arch Ped 2014,](#)
 - **Hôte** : FDR (varicelle, IS...), HLA et STSS, immunité innée, C3 [Kobs et al, Nature Med 2002, Picard et al, Medicine 2010, Yuste et al J immunol 2006, Dinis et al, Plos One 2014](#)

FDV clé : la Protéine M

Rôle pathogène :

- adhésion, inhibition phagocytose, activation PN
- Réaction auto-immune (RAA)

Rôle immunitaire : Ac protecteurs

- Cible vaccinale (vaccin 30 valent en dev.)

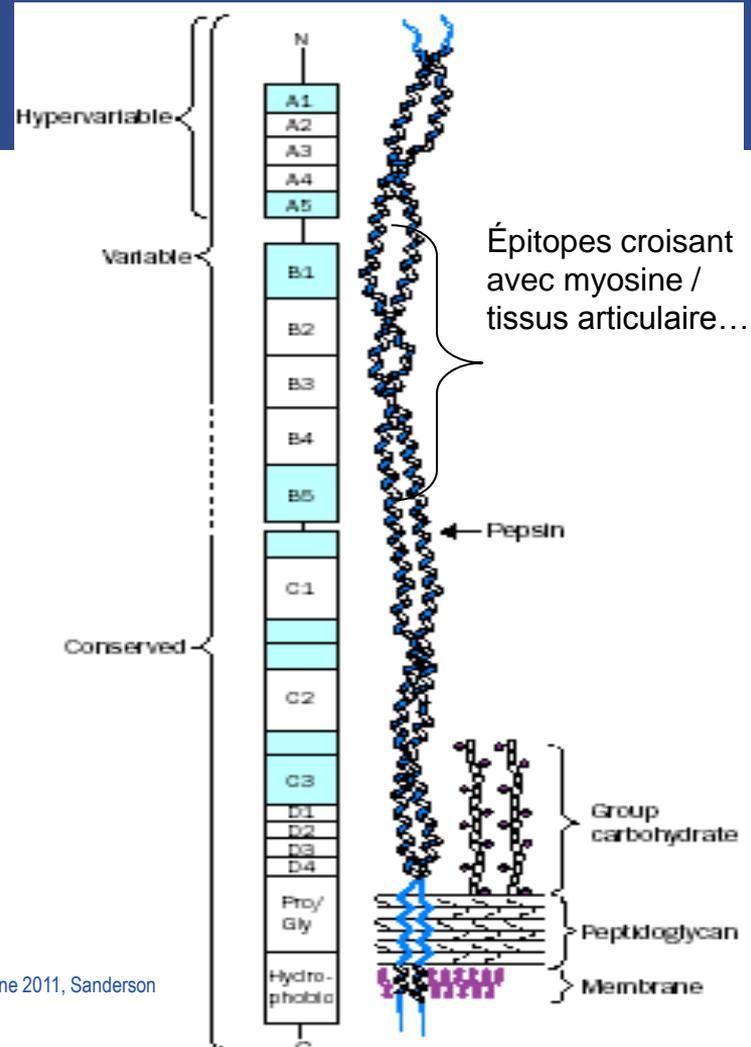
Sérotypage et génotypage du SGA +++



- 80 sérotypes M



- >230 génotypes (*emm*) et environ 48 « clusters » *emm*



StreptopédiA : objectif principal

- **Caractériser les FDV du SGA et dépister des facteurs de prédisposition immunologiques et/ou génétiques aux infections**
- **chez des enfants hospitalisés pour une IISGA en comparaison avec des enfants ayant une infection non invasive (INISGA)**

Patients et méthodes (1)

- Étude prospective multicentrique nationale : centres pédiatriques GPIIP en collaboration avec le réseau ambulatoire ACTIV
- Enfants (1 mois-15 ans) hospitalisés pour une IISGA avec souche isolée dans un prélèvement normalement stérile (cas certain) ou non si SCTS ou nécrose des tissus mous (cas probable)
 - **avec ou sans facteurs de risques** d'IISGA (varicelle, effraction cut., IS...)
 - **appariés** pour l'âge et la période à des enfants ayant une **INISGA**

Patients et méthodes (2)

- **Microbiologie :**

- antibiogramme, génotypage *emm*, gènes de virulence PCR multiplex (CNR) : *speA*, *speB*, *speC*, *ssa* , *smeZ-1*, *sic* , conservation ADN SGA

- **Immunologie :**

- NFS, corps de Jolly, CH50, AP50, Ig, Echo. Abdo.
- pour les enfants avec IIGSA sans facteurs de risque :
 - étude fonctionnelle immunité innée, mutations gènes candidats (*NEMO/IKKG* et *IKBA/NFKBIA*, membres des complexes IKK et NF- κ B , et *IL1R*, *IL18R*, les TLRs, *MyD88*, *Mal/TIRAP*, *TRIF*, *IRAK4* et *IRAK1*), étude du génome entier ou « homozygoty mapping»

Résultats : patients inclus de 02/14 à 07/18 dans 16 centres

Groupe 1

Enfants hospitalisés
pour une IISGA

N= 100

âge: 3,6 ans IQR (1,7;6,4)

sex ratio M/F : 1,1



Groupe 1A

sans FDR

N= 67

âge: 3,9 ans IQR (1,9;6,4)

sex ratio M/F : 1,2

Groupe 1B

avec FDR

N= 33

âge: 2,5 ans IQR (1,2;5,5)

sex ratio M/F : 0,9

Groupe 2

Enfants ayant une
Infection non invasive
angine 78%, cut. 12%, anite 6%

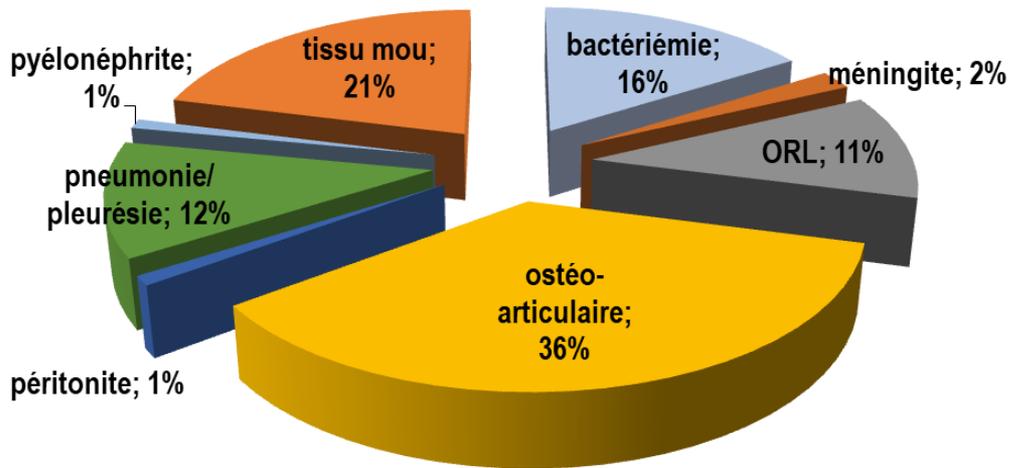
N=100



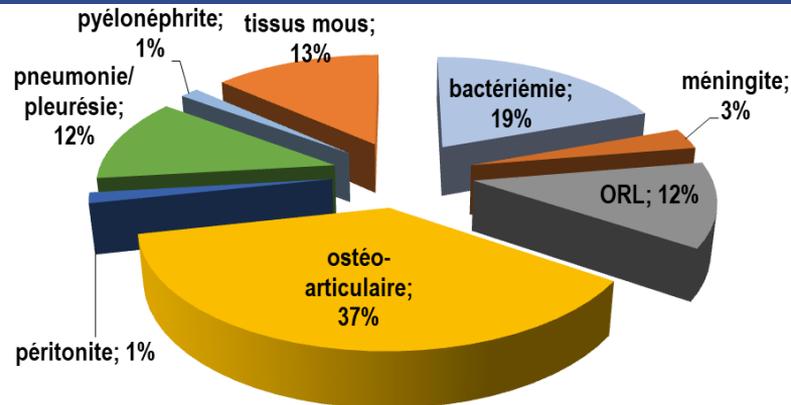
Groupe 2

appariement pour
l'âge ± 6 mois
et la période
 ± 6 mois
au groupe 1

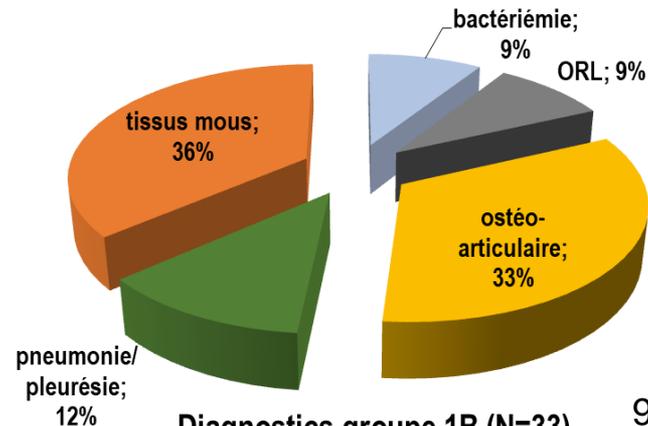
Résultats : répartition des diagnostics d'ISGA



Diagnosics groupe 1A et 1B (N=100)



Diagnosics groupe 1A (N=67)



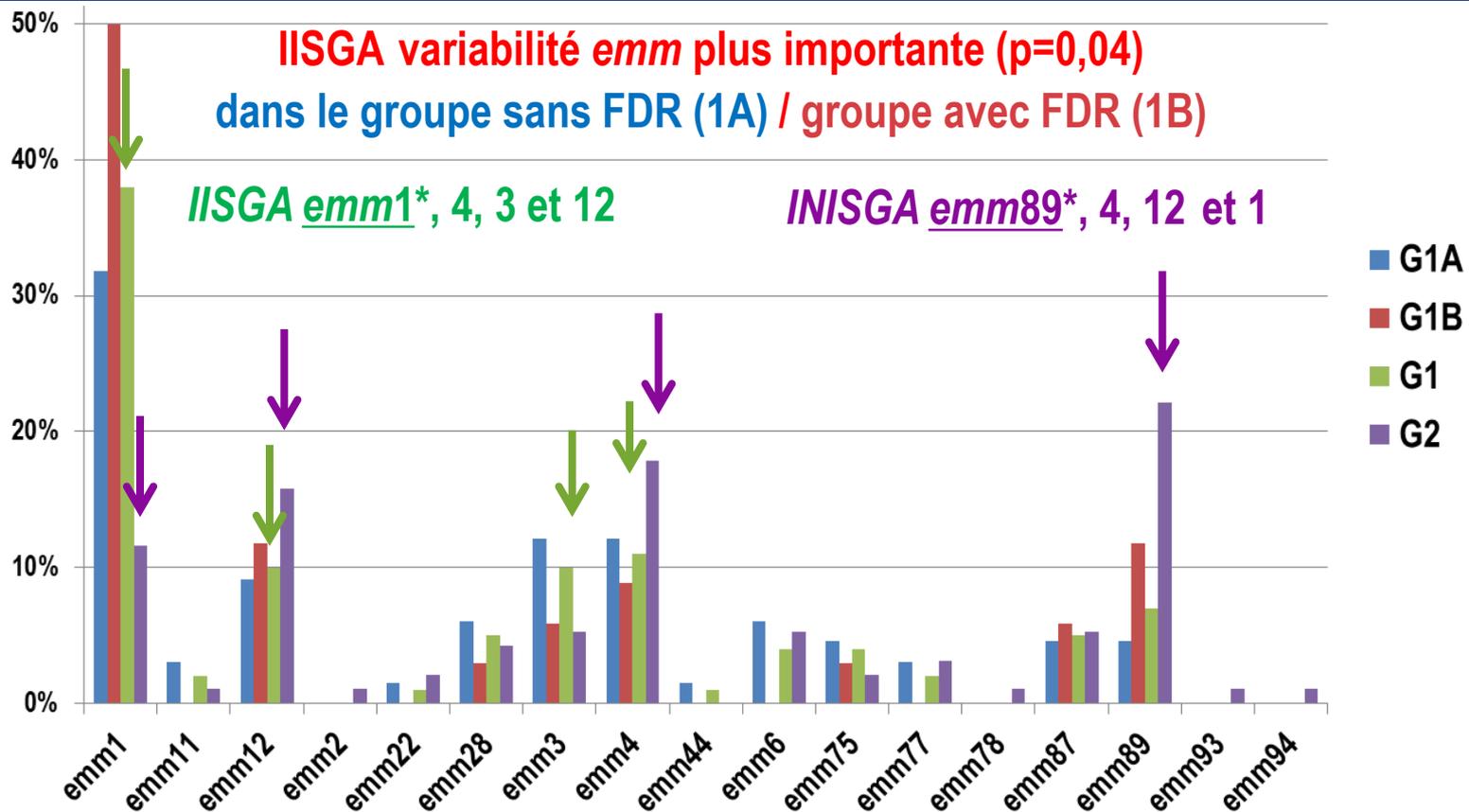
Diagnosics groupe 1B (N=33)

Mortalité = 0%

Résultats : diagnostics et FDR d'IIGSA

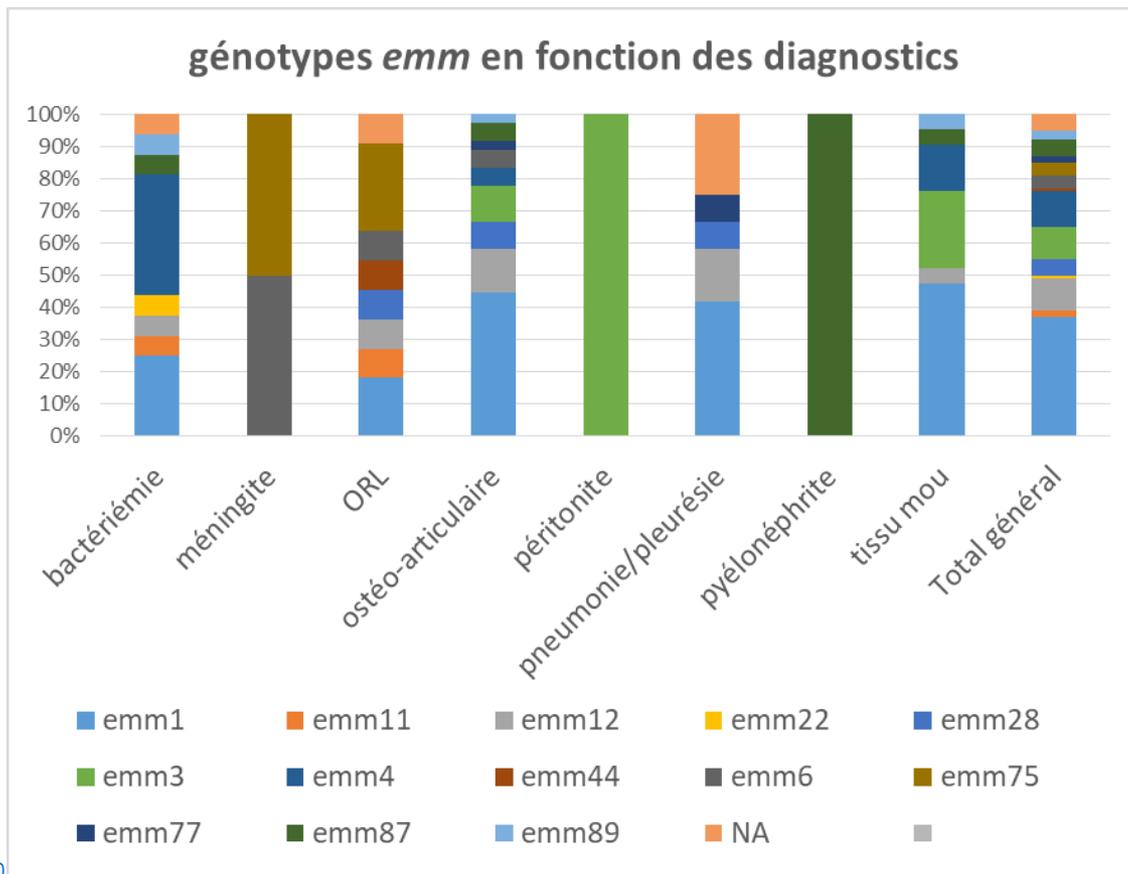
Clinique	1A N=67	1B N=33	<i>p</i>
site			
os	25	11	0,83
tissu mou	9	12	0,02
bactériémie	13	3	0,25
pneumonie/pleurésie	8	4	1
ORL	8	3	1
méningite	2	0	1
péritonite	1	0	1
choc toxique	9	1	0,16
sepsis sévère	12	2	0,13
choc toxique ou sepsis sévère	21	3	0,01

Résultats : génotypes *emm* dans les différents groupes

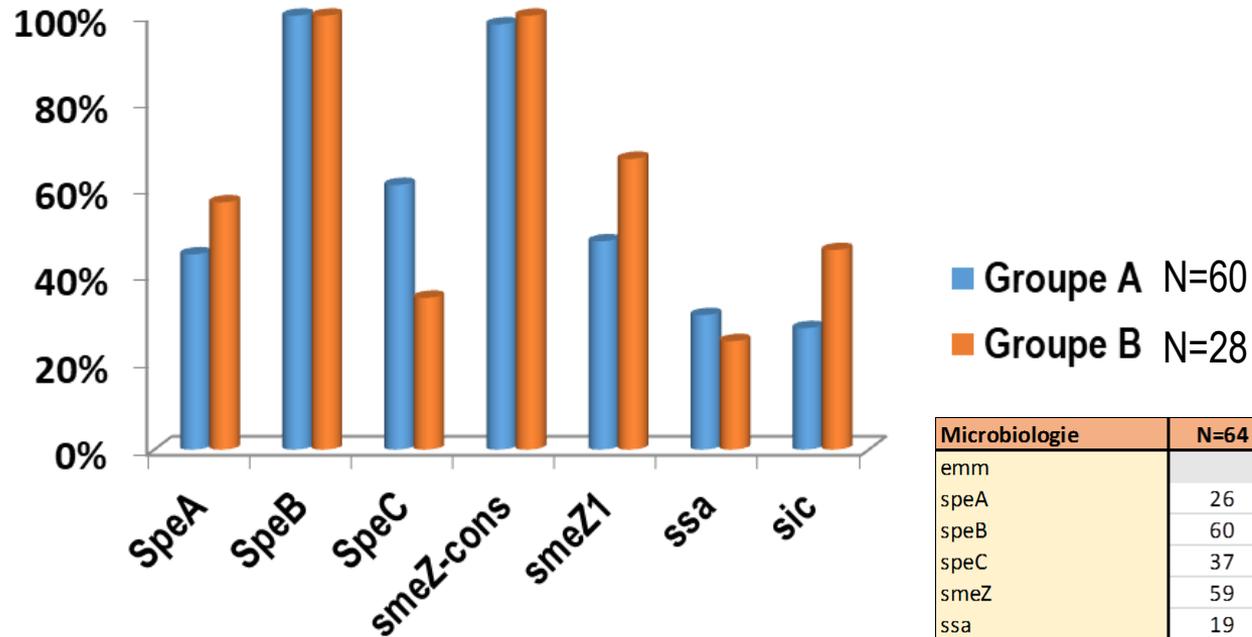


Résultats : association *emm* IISGA-diagnostics

Pas d'association
emm et diagnostic



Résultats : facteurs de virulence et FDR d'IISGA



Microbiologie	N=64	N=31	p
emm			0,66
speA	26	16	0,26
speB	60	28	1
speC	37	10	0,12
smeZ	59	28	1
ssa	19	7	0,62
SIC	17	13	0,15

Résultats : bilan immunologique

- **Données en cours d'exploitation – 53 exomes/58**
- **Dans le groupe sans FDR (1A)**
 - 10,4 ans, bactériémie avec sepsis, **mutation GATA2** (exome), *emm4* , *speA*⁻, *speB*⁺, *speC*⁺, *smeZ*-1⁺, *ssa*⁺, *sic* -
- **Dans le groupe avec FDR (1B)**
 - 4,7 ans, infections des tissus mous dans un contexte de varicelle, découverte d'une asplénie, *emm4* , *speA*⁻, *speB*⁺, *speC*⁺, *smeZ*-1⁺, *ssa*⁺, *sic* -

Quelques spécificités diagnostiques en pédiatrie

- Prédominance des infections ostéo-articulaires : 36%
 - Comparable à certaines études pédiatriques (30 à 50%) Davies, PIDJ 94, Henriot et al J Eur Clin Microb 2010 mais > une étude pédiatrique Finlandaise récente (9%) Tapiainen, PIDJ 2016 et à l'adulte (<10%) CNR strepto A
- Prédominance des infections des tissus mous dans le groupe avec FDR probablement en rapport avec varicelle
- Fréquence des sepsis/chocs dans le groupe sans FDR et diversité des manifestations dans le groupe sans FDR => implication de l'hôte ?

Distribution *emm* : quelques spécif. pédiatriques

- **Distribution des *emm* prédominants différente/adulte :**
 - prédominance ***emm1***, *emm4*, *emm3*, *emm12* dans les IISGA dans streptopédia et dans données pédiatriques CNR Bidet et al, Arch Ped 2014
 - adulte en France *emm1* (26%), 28 (17%), 89 (13%), peu d'*emm3* (3%) Plainvert, Arch ped 14
 - *emm89* prédominant dans INISGA chez l'enfant est fq dans IISGA de l'adulte...
- **Corrélations *emm* et FDV et diagnostics :**
 - CNR : corrélation *emm1* et IOA, FN, pneumop, SCTS (SCTS aussi corrélé à *emm 3*, 28 et 89 et à FDV *SpeA*, *C* et *ssa*) Plainvert, Arch Ped 14
 - nombreux overlapping décrits entre les *emm* IISGA et INISGA Sterr Lancet inf dis 2009
 - probable manque de puissance dans streptopédiA

Variabilité ↑ des *emm* pour les IISGA sans FDR

- **Variabilité plus importante des *emm* dans IISGA sans FDR**
 - une infection invasive avec une souche moins fréquente pourrait elle suggérer une susceptibilité de l'hôte ?
- **5 *emm* des IISGA ne sont pas retrouvés dans INISGA**
 - *exemple du plus fréquent emm6* (clade Y, cluster M6), 6% dans l'étude
 - 1 méningite, 1 mastoidite, 2 IOA
 - décrit dans méningite de l'adulte Plainvert et al Diag Microbiol Inf Dis 2016

Déficit en *GATA2*

- *GATA2* code pour un facteur de transcription majeur de l'hématopoïèse
- Age médian des manifestations 18,6 ans
- Infections bactériennes sévères = 23%
- Mortalité 69% à 60 ans

Diagnostic features	Clinical and biological aspects	Incidence in our survey
Hematologic features	MDS	70% (55/79)
	AML	19% (15/79)
	ALL	1.3% (1/79)
	Aplastic anemia	2.5% (2/79)
	Juvenile myelomonocytic leukemia	1.3% (1/79)
Recurrent infections (viral, mycobacterial, fungal)	Monocytopenia	49% (24/49)
	B lymphopenia	100% (38/38)
	NK lymphopenia	7.8% (3/38)
Warts	HPV-related (genital and cutaneous)	40% (32/79)
	Oncogenesis	3.8% (3/79)
Lymphoedema		15% (12/79)
Pulmonary features	Pulmonary alveolar proteinosis	3.8% (3/79)
	Recurrent bacterial infections	56% (44/79)
Vascular features	Thrombosis, myocardial infarction	9% (7/79)
Deafness		1.3% (1/79)
Autoimmune features	Panniculitis, erythema nodosum, vasculitis, lupus-like and sarcoidosis-like syndrome, Sweet's syndrome	11% (9/79)
Other features	Urinary-system malformation	5% (4/79)
	Premature labor, miscarriage	6.3% (5/79)
	Hypothyroidism	1.3% (1/79)

Conclusion

- Pas d'association *emm* et autres FDV avec manifestations cliniques, mais complexité du SGA → exploration plus approfondie de la bactérie par approche « WGS »
- Importance du dépistage d'un déficit immunitaire dans les IISGA avec ou sans FDR
- Perspectives StreptopédiA : opportunité unique de corrélation génétique de l'hôte et de la bactérie

Remerciements

Investigateurs :

V. Banini-Soussan (Boulogne), M. Chalumeau (Paris), L. De Pontual (Bondy), F. Dubos (Lille), M. Duval-Arnoult (Le Kremlin Bicêtre), V. Gajdos (Clamart), J. Gaschignard (Paris), Y. Gillet (Lyon), C. Gras-Leguen (Nantes), E. Grimprel (Paris), E. Grouteau (Toulouse), H. Haas (Nice), I.Hau (Créteil), L. Hees (Lyon), V.Hentgen (Versailles), R. Hankard (Poitiers), Z. Maakaroun-Vermesse (Tours), P. Minodier (Marseille), J. Toubiana (Paris), O. Richer (Bordeaux)

ACTIV :

C. Levy, R. Cohen (Saint Maur)

Investigateurs ACTIV

C. Prieur



ACTIV

Méthodologie :

C. Alberti, T. Kolta, V. Mendes (R. Debré, Paris)

Microbiologie :

P. Bidet, S. Bonacorsi (R. Debré, Paris)

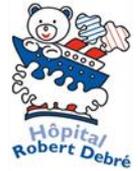
Immunologie :

C. Picard (Paris)

Les patients et les familles ...



Université de Paris



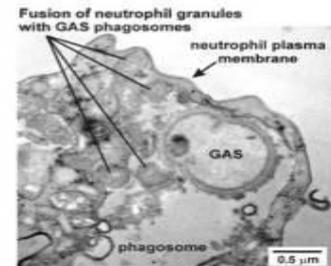
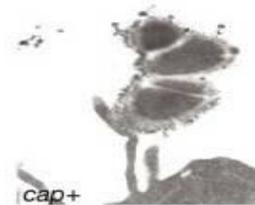
20^{es} JNl, Lyon du 5 au 7 juin 2019



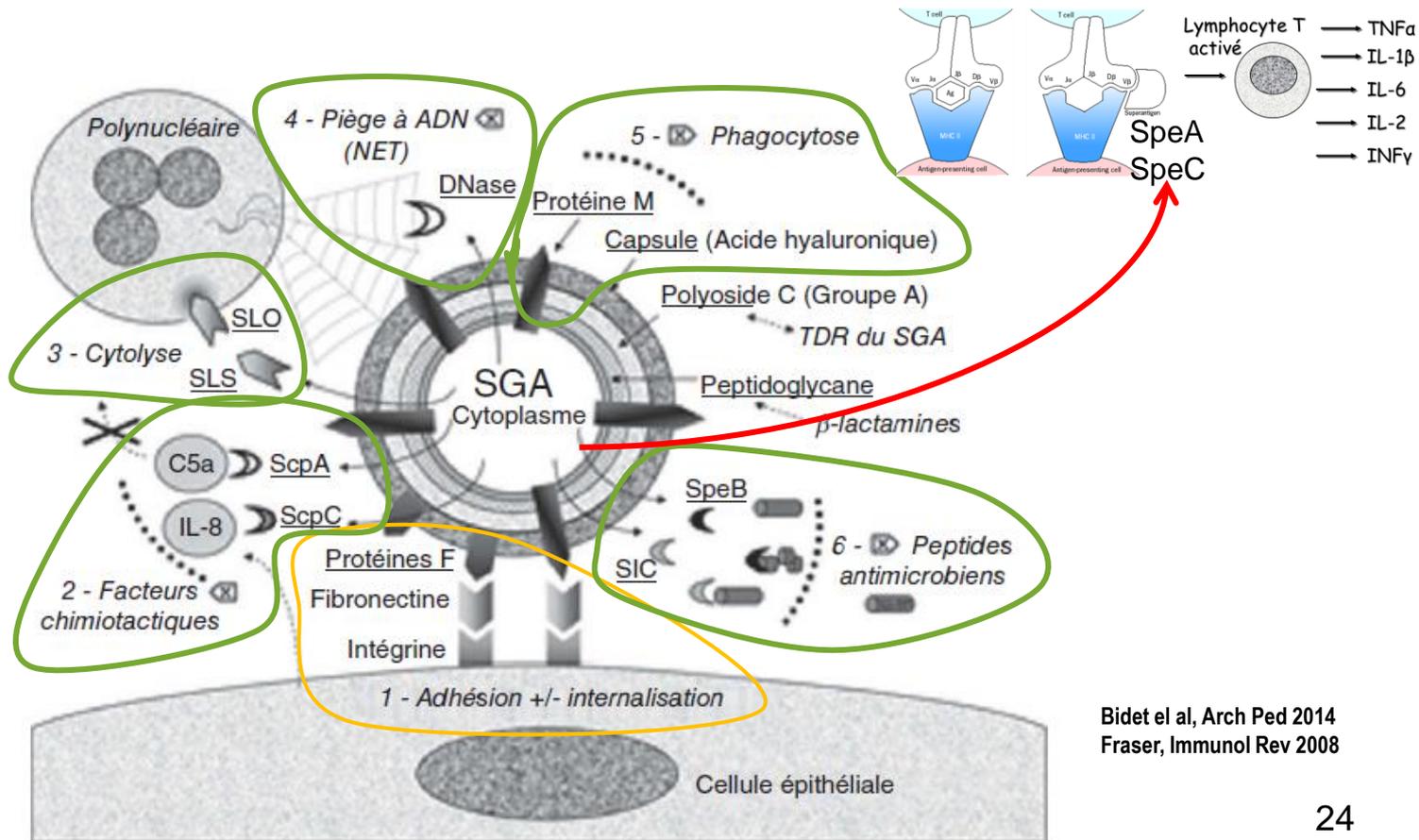
Pathogénie des infections à SGA

Pathogénie SGA 4 étapes

1. Adhérence aux surfaces épithéliales: colonisation
2. Pénétration des barrières physiologiques (épithélium respiratoire et BHE): invasion
3. Échappement au système immunitaire : résistance à la phagocytose, stress oxydatif....
4. Activation de la réponse inflammatoire: évolution vers le sepsis



Pathogénie des infections à SGA

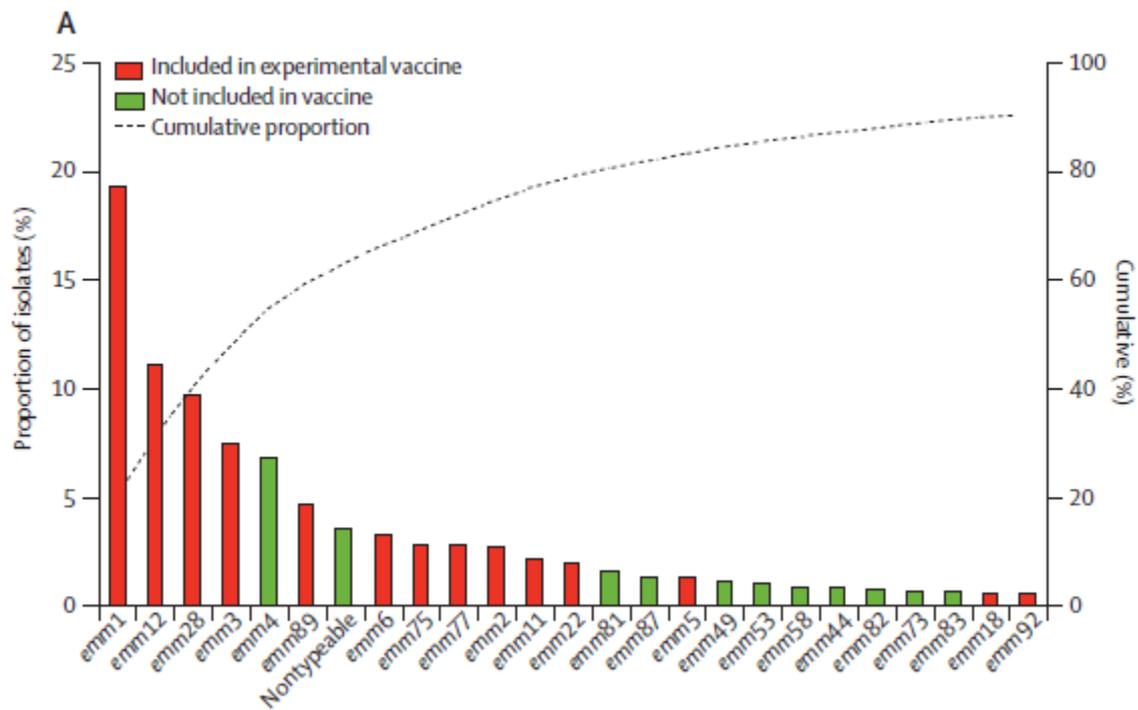


Bidet et al, Arch Ped 2014
Fraser, Immunol Rev 2008

Table 1. Distribution of *emm*-Types per *emm*-Cluster

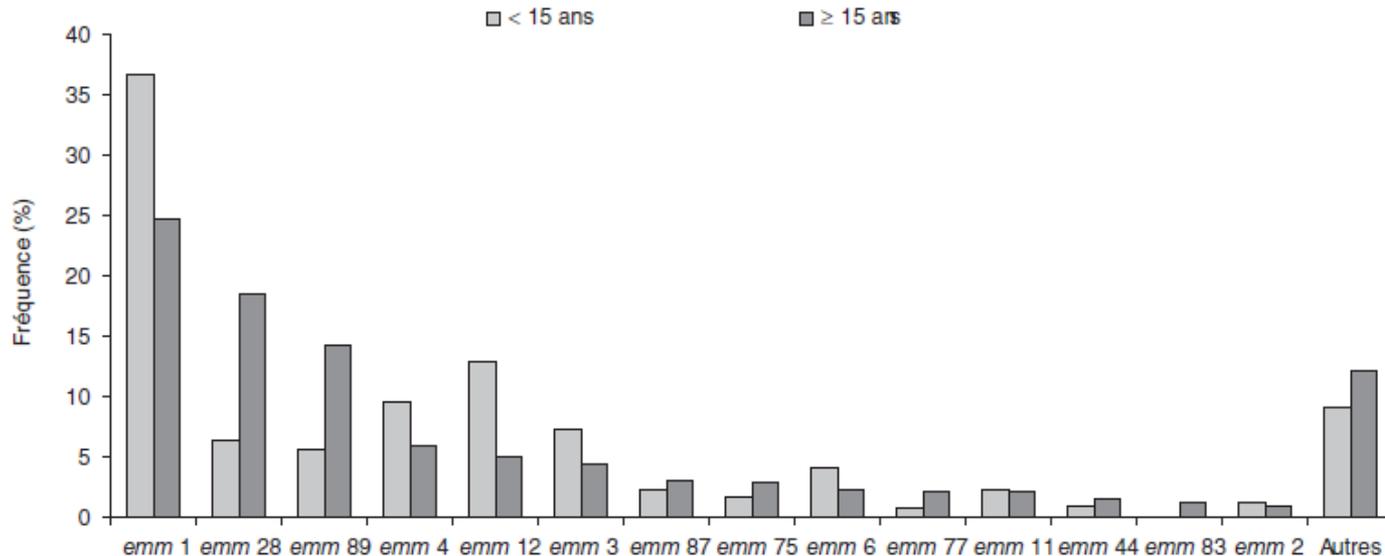
<i>emm</i> -types	<i>emm</i> -cluster
4, 60, 78, 165 (st11014), 176 (st213)	E1
13, 27, 50 (50/62), 66, 68, 76, 90, 92, 96, 104, 106, 110, 117, 166 (st1207), 168 (st1389)	E2
9, 15, 25, 44 (44/61), 49, 58, 79, 82, 87, 103, 107, 113, 118, 144 (stknb1), 180 (st2460), 183 (st2904), 209 (st6735), 219 (st9505), 231 (stNS292)	E3
2, 8, 22, 28, 73, 77, 84, 88, 89, 102, 109, 112, 114, 124, 169 (st1731), 175 (st212), 232 (stNS554)	E4
34, 51, 134 (st2105), 137 (st465), 170 (st1815), 174 (st211), 205 (st5282)	E5
11, 42, 48, 59, 63, 65 (65/69), 67, 75, 81, 85, 94, 99, 139 (st7323), 158 (stxh1), 172 (st2037), 177 (st2147), 182 (st2861UK), 191 (st369)	E6
164 (st106M), 185 (st2917), 211 (st7406), 236 (sts104)	Single protein <i>emm</i> -cluster clade X
36, 54, 207 (st6030)	D1
32, 71, 100, 115, 213 (st7700)	D2
123, 217 (st809)	D3
33, 41, 43, 52, 53, 56, 56.2 (st3850), 64, 70, 72, 80, 83, 86, 91, 93, 98, 101, 108, 116, 119, 120, 121, 178 (st22), 186 (st2940), 192 (st3757), 194 (st38), 208 (st62), 223 (stD432), 224 (stD631), 225 (stD633), 230 (stNS1033), 242 (st2926)	D4
97, 157 (stn165), 184 (st2911)	D5
46, 142 (st818)	A-C1
30, 197 (st4119)	A-C2
1, 163 (st412), 227 (stil103), 238 (1-2), 239 (1-4)	A-C3
12, 39, 193 (st3765), 228 (stil62), 229 (stmd216)	A-C4
3, 31, 133 (st1692)	A-C5
5, 6, 14, 17, 18, 19, 23, 24, 26, 29, 37, 38 (38/40), 47, 57, 74, 105, 122, 140 (st7395), 179 (st221), 218 (st854), 233 (stNS90), 234 (stpa57)	Single protein <i>emm</i> -cluster clade Y
55, 95, 111, 215 (st804), 221 (stCK249), 222 (stCK401)	Single protein <i>emm</i> -cluster outlier

emm-type nomenclature has recently been revised to a simplified system that includes the *emm*-types M1 to M242. A correspondence table between the old and new nomenclature is accessible at the CDC website (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>).



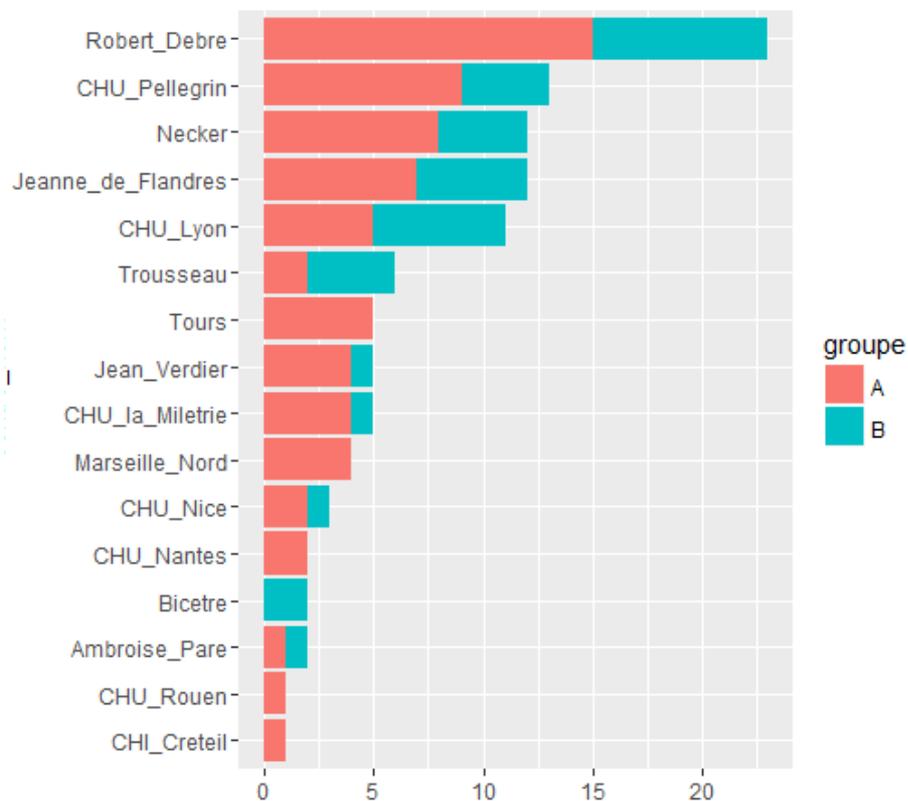
Distribution des génotypes *emm*

- génotypes *emm* comparable à la littérature
 - prédominance de *emm1*, *emm4*, *emm3*, *emm12*, *emm89*



20^{es} JNl, L: Figure 2. Proportion des 14 génotypes *emm* les plus fréquents en fonction de l'âge.

Inclusion dans 16 centres au niveau national



Distribution *emm* : «attendue» et non liée à la clinique

- Distribution *emm* en fonction du caractère invasif ou non :
 - *comparable aux données des pays riches* Sterr et al, Lancet Inf dis 2009 et CNR 2007-2011 Bidet et al, Arch Ped 2014
 - *INISGA : prédominance des **emm89**, emm4, emm12, emm1*
 - *emm89 (cluster E4) plutôt impliqué dans les IISGA des tissus mous* Chiang-ni JCM 2016
 - *IISGA : prédominance de **emm1**, emm4, emm3, emm12*
 - *nombreuses études : prédominance des emm1 et 3* Musser IAI 1995 , Tapiainen, PIDJ 2016
- IISGA pas de lien *emm* et diagnostic
 - nombreux overlapping entre les *emm* des infections invasives ou non Sterr et al, Lancet Inf dis 2009
 - effectifs insuffisants ? autres facteurs de virulence associés impliqués ?