

Streptocoque du groupe B et infections néonatales

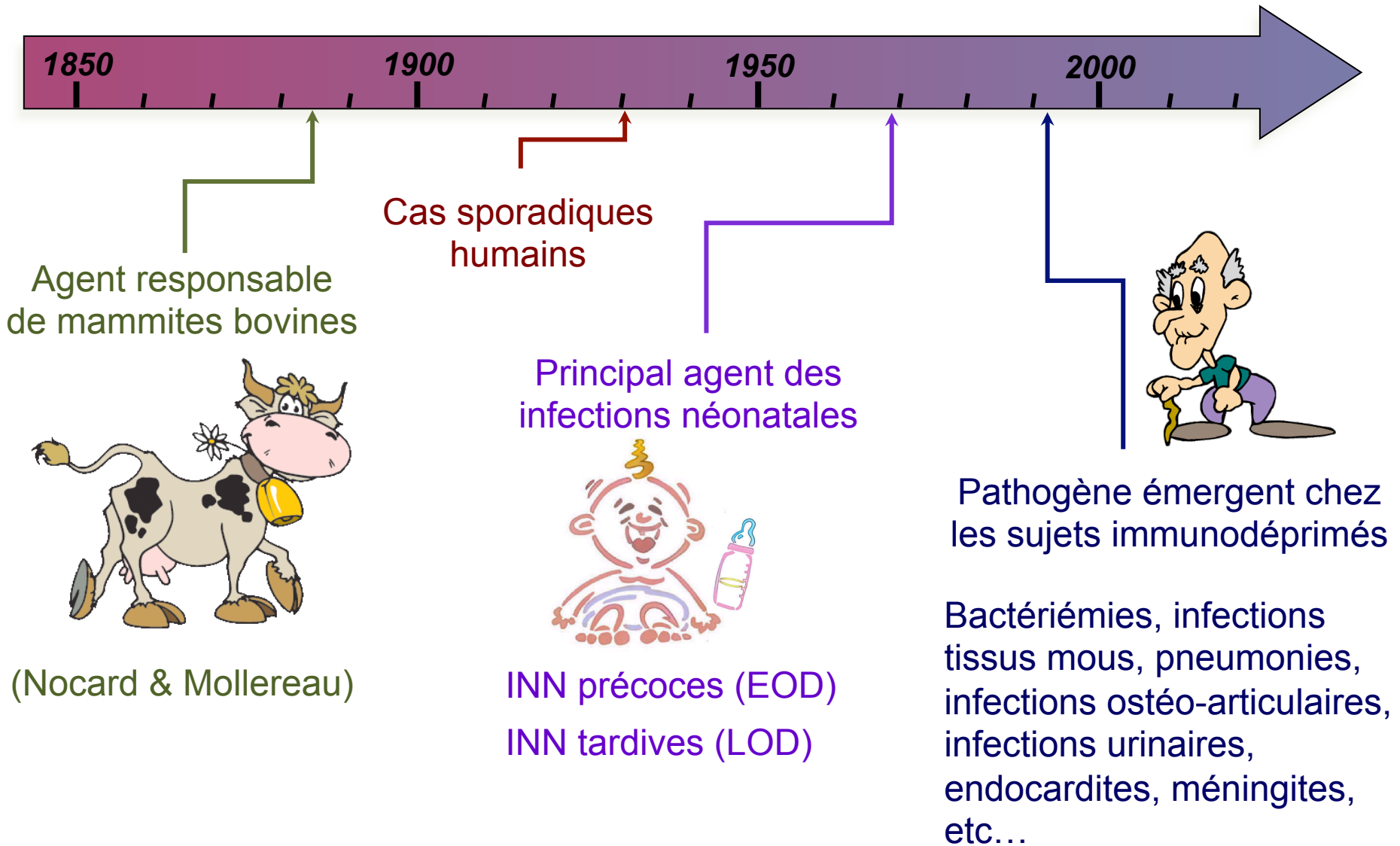
Laurent Mereghetti

Service de Bactériologie-Virologie – CHRU Tours

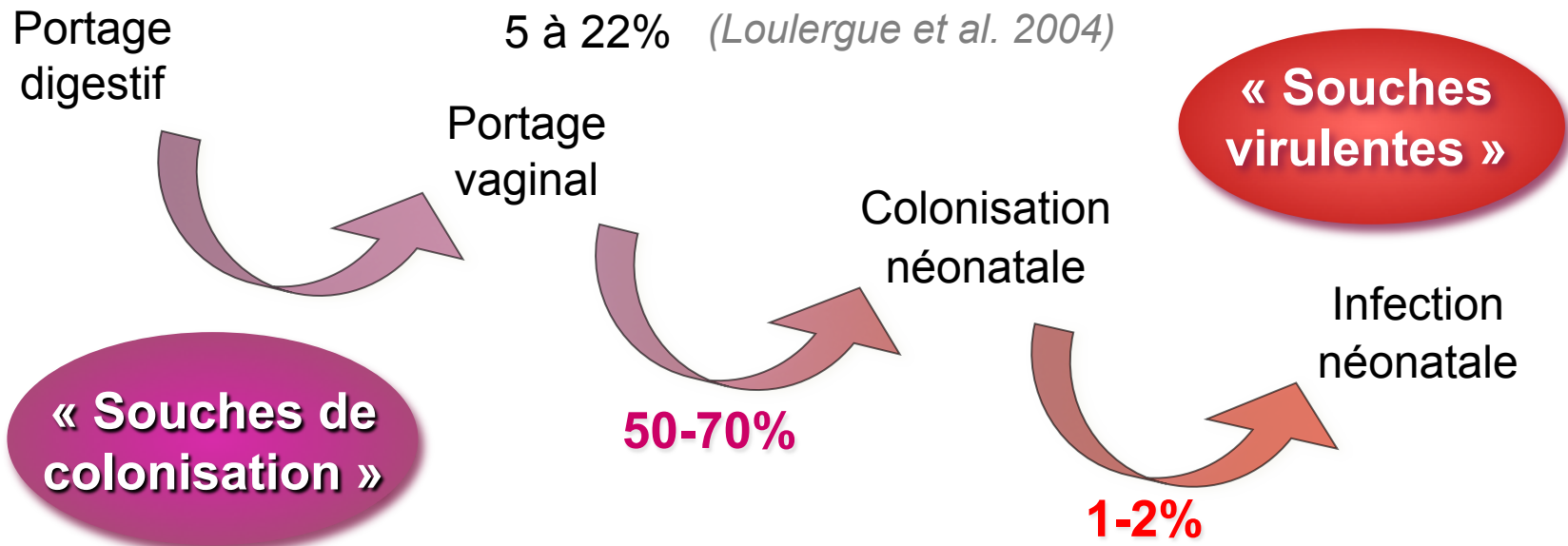
Bactéries & Risque Materno-Fœtal – UMR1282 INRA – Université Tours

**Quelle évolution de l'épidémiologie
des INN à SGB ?**

● Macro-évolution des infections à SGB



● Transmission materno-fœtale de SGB



=> Souches à plus haut risque infectieux pour le nouveau-né

MLEE (Musser et al. 1989; Quentin et al. 1995)

RAPD (Chatellier et al. 1997)

PFGE (Bidet et al. 2003)

MLST (Jones et al. 2003)

● Incidence estimée des INN à SGB

821.047 naissances en France en 2012 (sources INSEE)

≈ 800.000 naissances / an

Portage ≈ 15 à 25%

≈ 120.000 - 200.000 mères colonisées

Transmission ≈ 50 à 70%

≈ 60.000 - 140.000 NN colonisés

Infection ≈ 1 à 2%

≈ 600 - 2.800 NN infectés

● Incidence réelle des INN à SGB

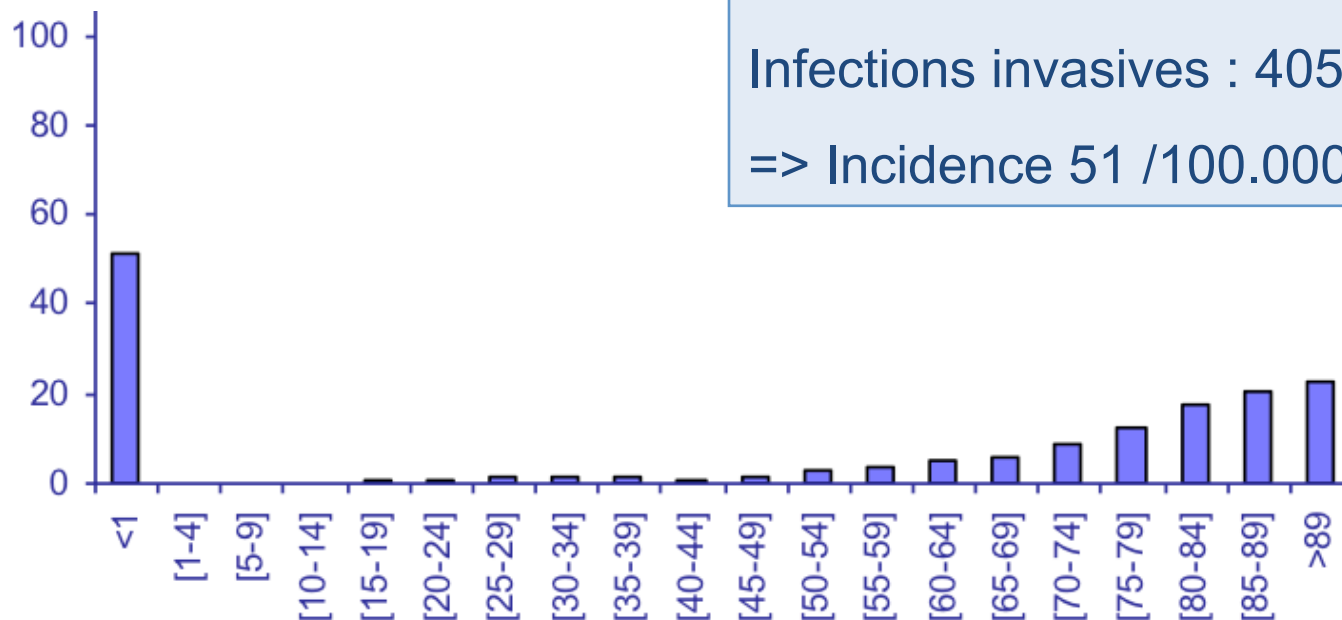
- PMSI (1999) : environ 3.800 INN à SGB

(sous-catégorie P36.0)

- Réseau EPIBAC (données 2011) :

- infections invasives (sang + LCR)

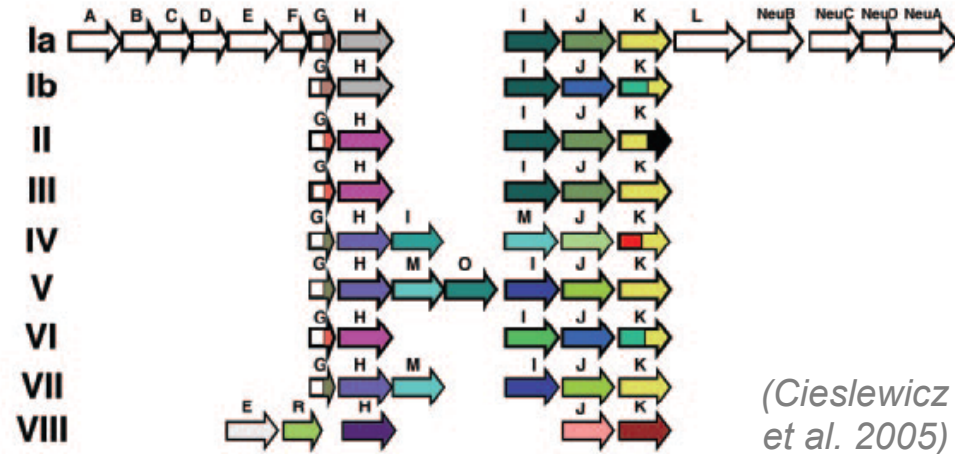
- tous les âges de la vie



● Caractérisation des souches de SGB

• Sérotypage

- antigènes capsulaires
- polymères polysaccharidiques
- 10 sérotypes : Ia, Ib, II à IX
- typage capsulaire moléculaire



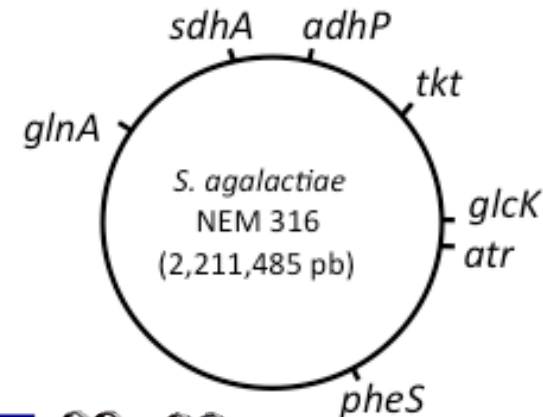
(Kong et al. 2002; Manning et al. 2005; Poyart et al. 2007; Imperi et al. 2010)

• Multilocus sequence typing (MLST)

- 7 gènes de ménage / env 500 pb
- sequence-types / complexes clonaux
- 664 ST / regroupés en complexes clonaux

. CC-17 ⇔ INN

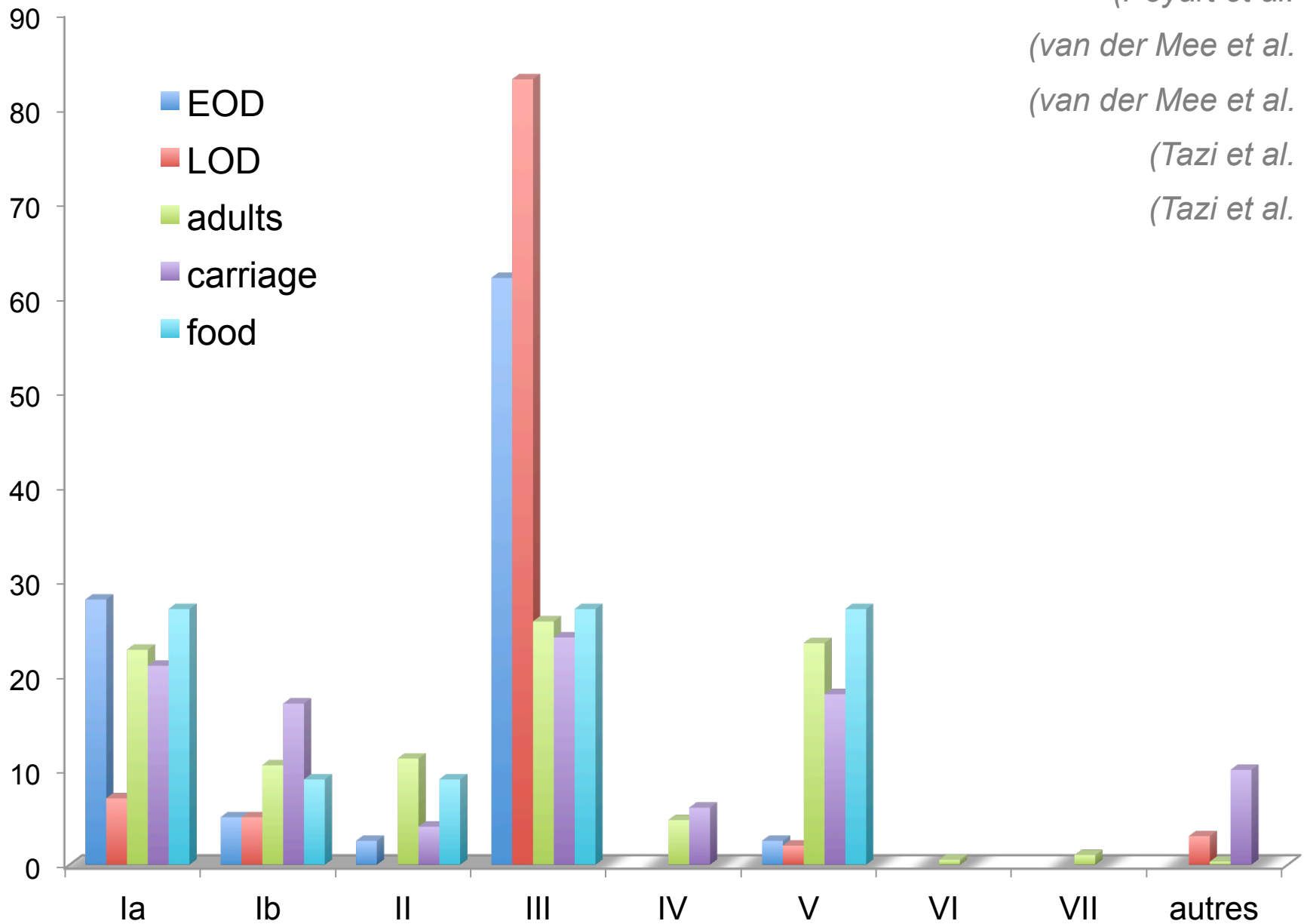
. CC-19 & CC-23 ⇔ INN, inf. adultes & portage



MLST
Multi Locus Sequence Typing

(Jones et al. 2003)

● Prévalence des sérotypes (en France)



(Poyart et al. 2008)

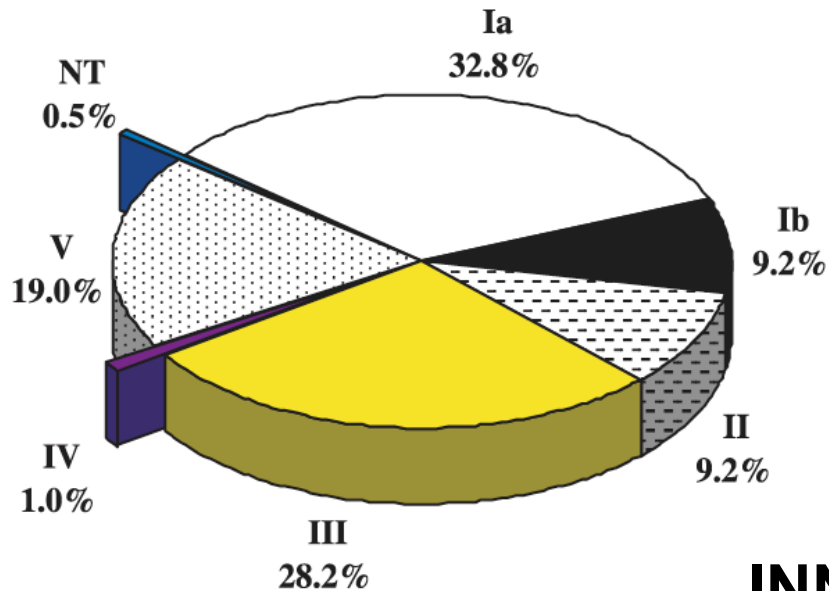
(van der Mee et al. 2008)

(van der Mee et al. 2009)

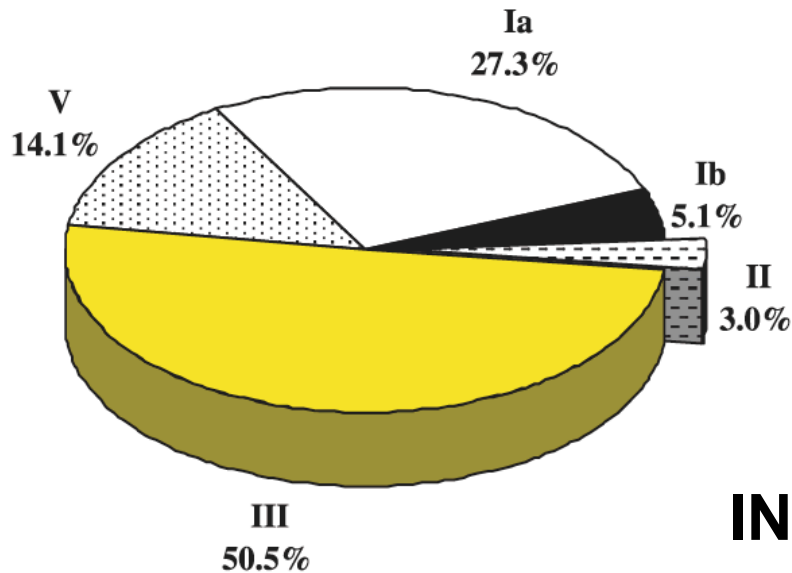
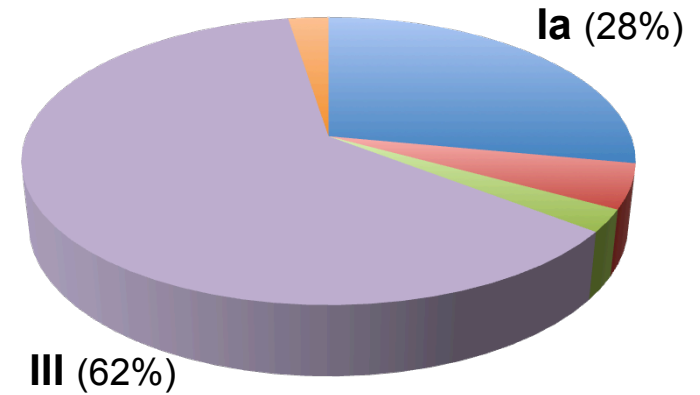
(Tazi et al. 2010)

(Tazi et al. 2011)

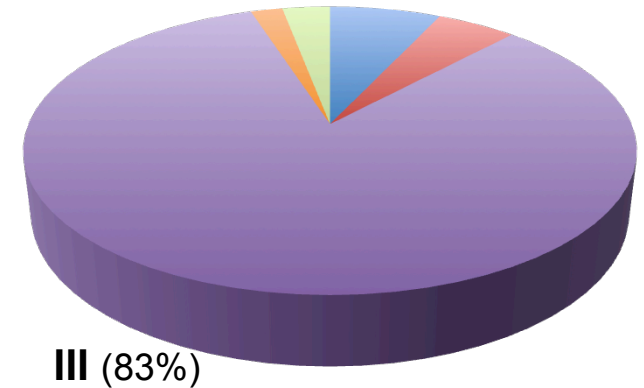
● Prévalence des sérotypes (INN) aux Etats-Unis



INN précoces



INN tardives



(Shet & Ferrieri 2004)

(Poyart et al. 2008)

- Importance du ST-17 (INN)

Type of infection	ST-17 no.	
	Total	%
Neonatal meningitis	138 (100)	113 (81.9)
EOD (≤ 6 d)	29 (100)	23 (79.3)
LOD ($\geq 7-89$ d)	109 (100)	90 (82.6)
Neonatal bacteremia	166 (100)	89 (53.6)
EOD (≤ 6 d)	93 (100)	32 (34.4)
LOD ($\geq 7-89$ d)	73 (100)	57 (78.1)

(Tazi et al. 2010)

**Quel impact des recommandations
sur les INN à SGB ?**

● Différentes stratégies de prévention

- Stratégie basée sur les facteurs de risque
 - antécédent d'INN à SGB
 - bactériurie à SGB / portage de SGB
 - durée d'ouverture de la poche des eaux > 12/18 heures
 - rupture prématurée des membranes avant terme
 - élévation thermique > 38/38.5°C pendant le travail
- Stratégie basée sur le dépistage vaginal systématique
- Stratégie « mixte »

SUPÉRIORITÉ DU DEPISTAGE

→ projections mathématiques

→ études mono/multicentriques

● Choix des recommandations

• Pays ayant adopté le dépistage

- Etats-Unis (1996, 2002, 2010),
Canada (1994, 2004)

**Prevention of Perinatal Group B
Streptococcal Disease**
Revised Guidelines from CDC, 2010

- Allemagne (1996, 2008), Italie (1998), Espagne (1998, 2003),
France (2001), Belgique (2003), Suisse (2007)

- Rép. Tchèque (2007), Pologne (2008)



• Pays ayant adopté l'évaluation des risques

- Pays-Bas, Grande-Bretagne



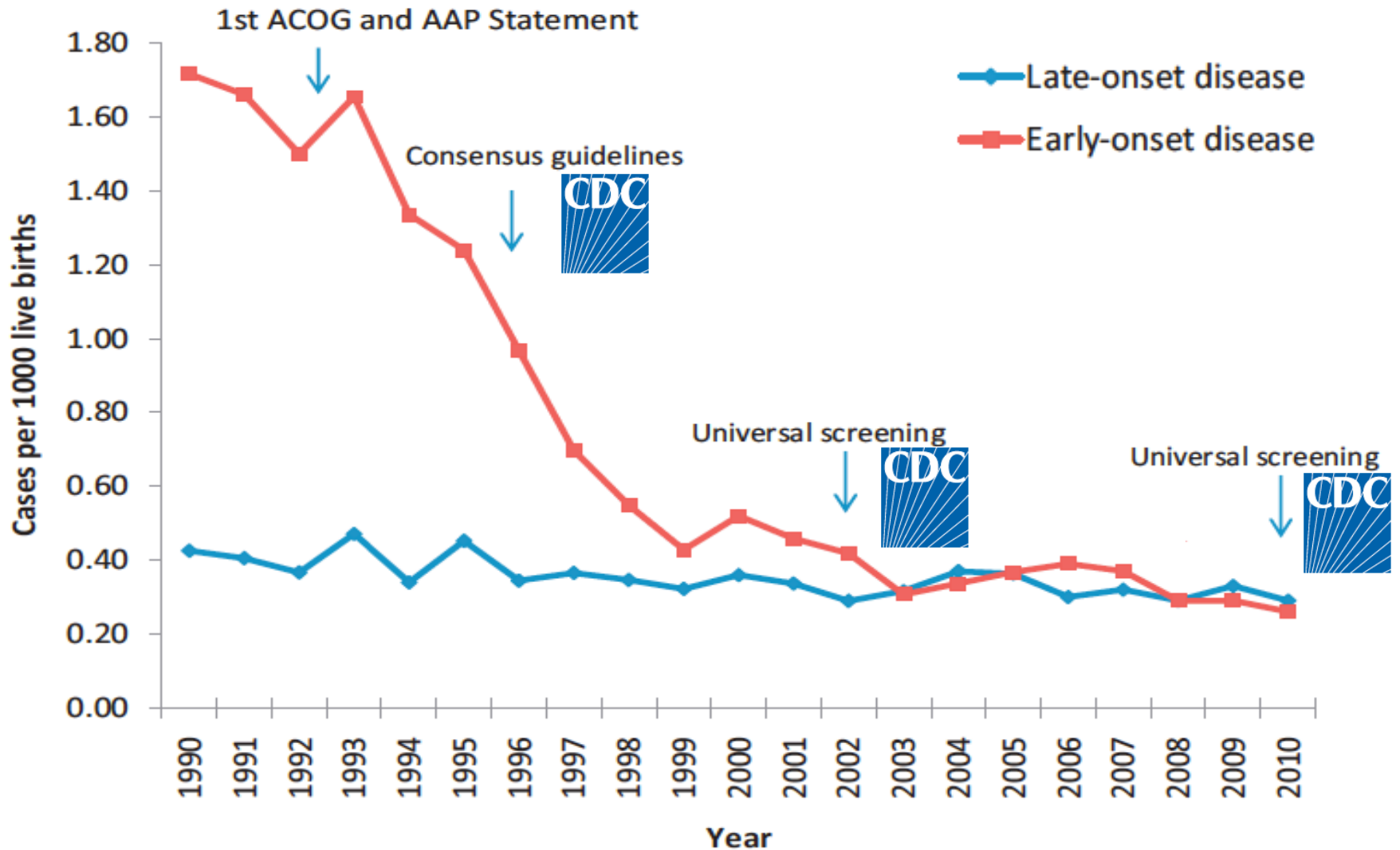
Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Green-top Guideline No. 36

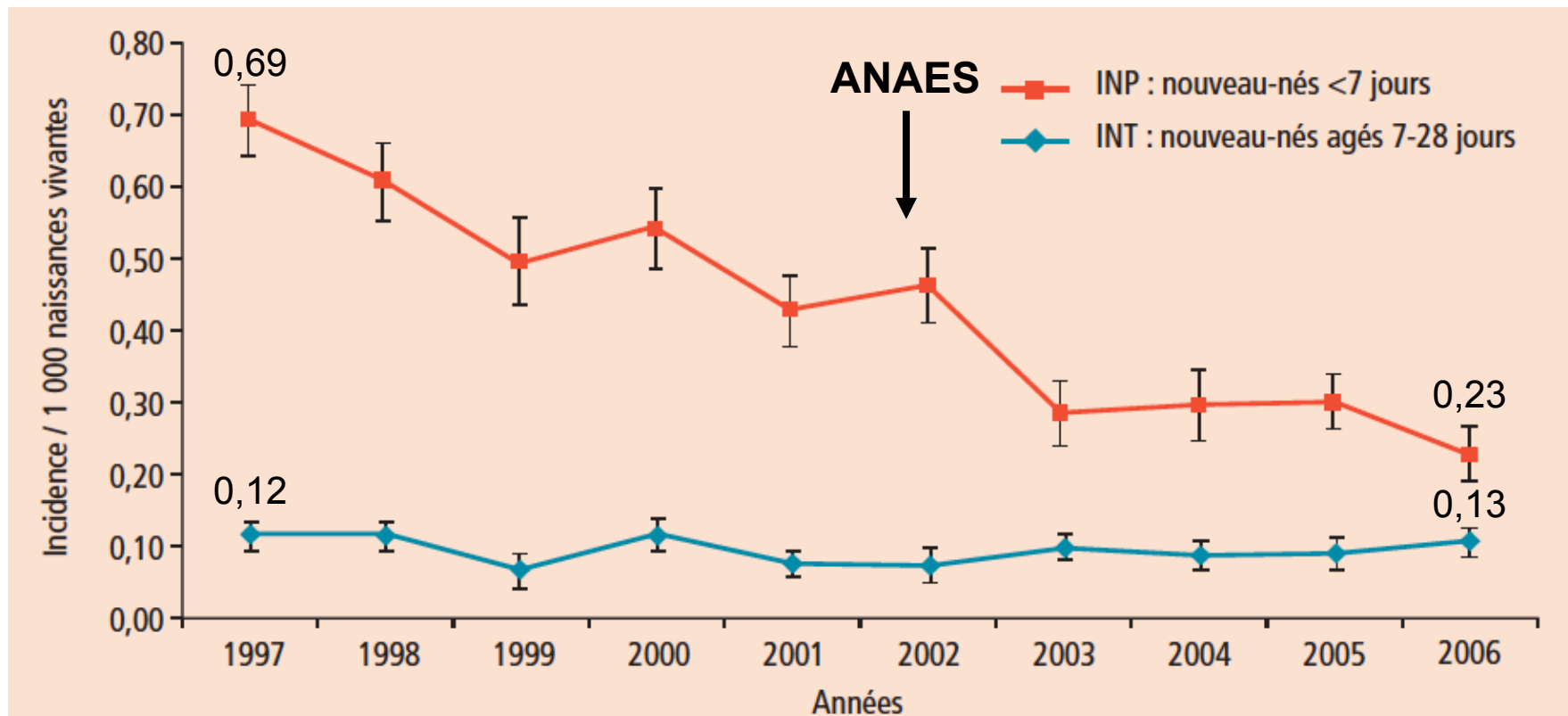
2nd edition | July 2012

● Impact des recommandations (Etats-Unis)



(Schrag & Verani 2013)

● Impact des recommandations (France)

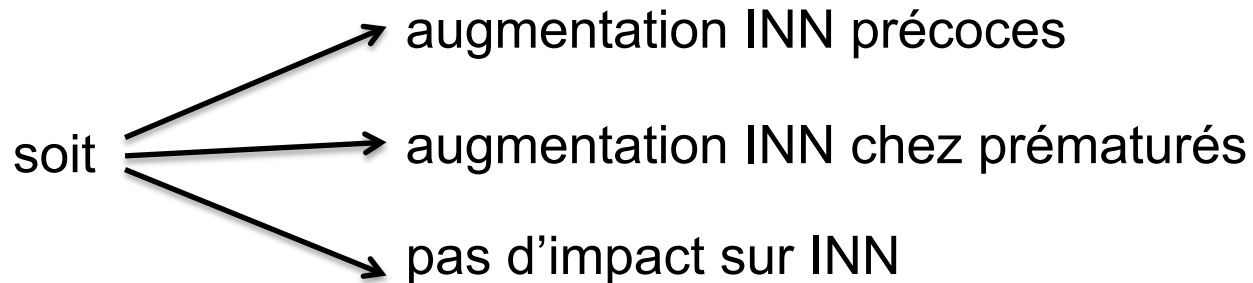


↘ incidence INN précoces entre 2002 et 2006 : 0,47 à 0,23...

... **MAIS** entre 1997 et 2002 : 0,69 à 0,47 !

● Impact sur l'incidence des autres INN

- INN à *Escherichia coli* : impact controversé



- pas d'études sur autres INN que *Escherichia coli*

● Impact sur la résistance aux antibiotiques

• résistance de SGB

- pas d'impact sur la résistance aux bêta-lactamines
- augmentation résistance à l'érythromycine et clindamycine
MAIS idem pour souches non INN

(Moore et al. 2003)

• résistance des entérobactéries / *E. coli*

- augmentation des entérobactéries résistantes à l'ampicilline
après antibioprophylaxie (portage)

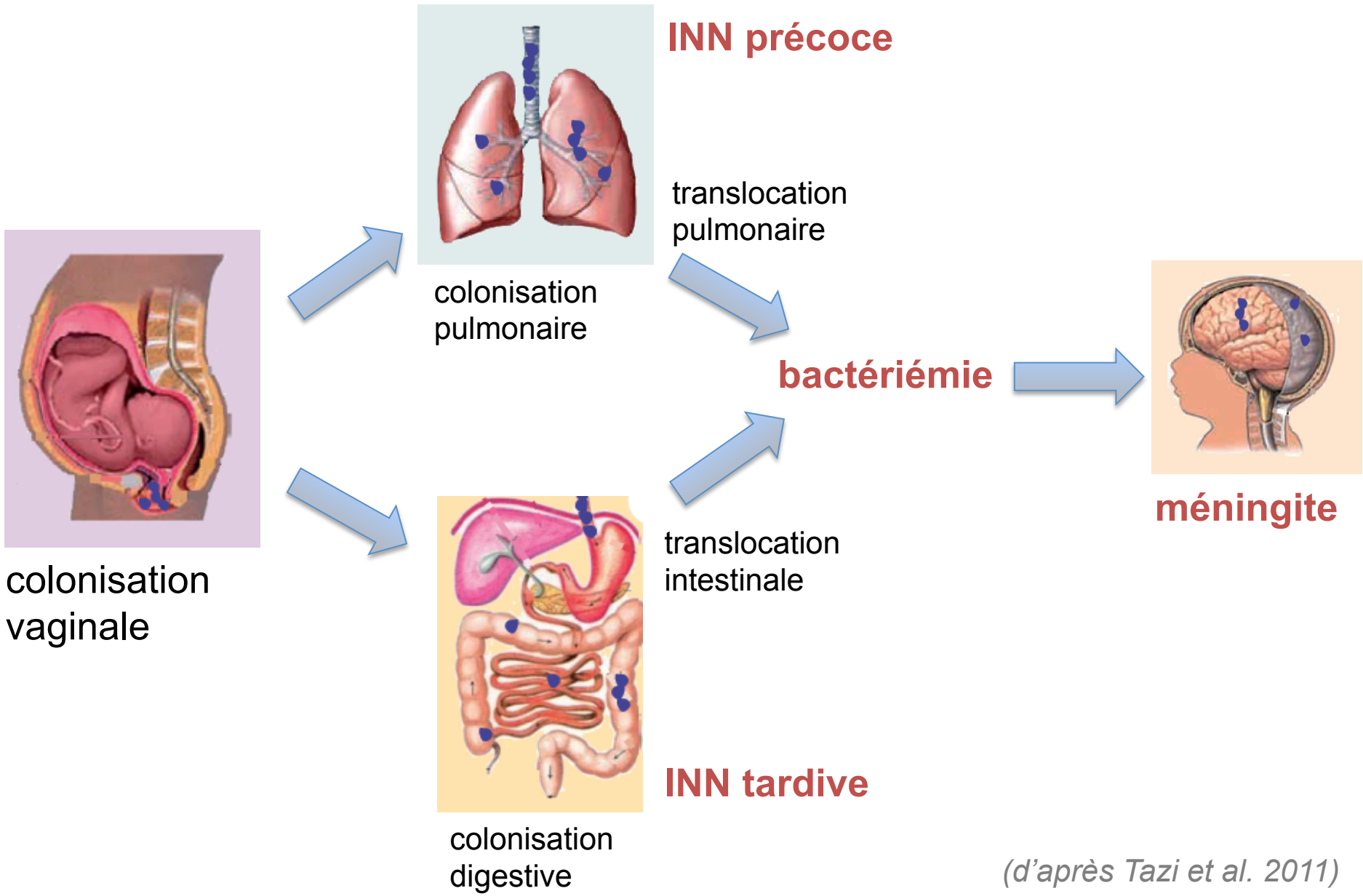
ENTB : 53% vs 35%

E. coli : 37% vs 24%

(Edwards et al. 2002)

Quels éléments nouveaux
pour la compréhension
de la physiopathologie ?

● Physiopathologie de l'INN à SGB

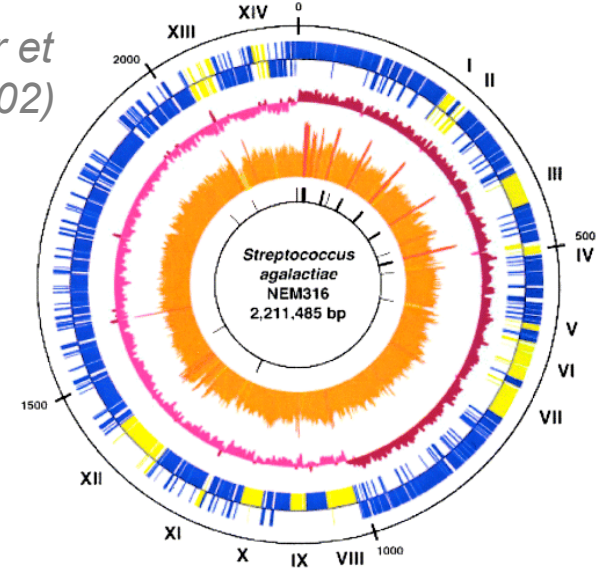


(d'après Tazi et al. 2011)

● Organisation du génome

- taille du génome \approx 2.200 - 2.400 gènes
- core genome \approx 1.800 gènes
- architecture génomique conservée
- zones de plasticité génomique au niveau des îlots génomiques

(Glaser et al. 2002)



CORE GENOME

GENES CONSERVES

opéron *cyl*
cfb
scpB
lmb ✨
sodA

GENES VARIABLES

opéron *cps*
fbsA ✨
bibA/hvgA ✨
pili

DISPENSABLE GENOME

éléments génétiques mobiles
(IS, phages, VNTR...) ✨
gènes de fonction inconnue
régulateurs transcriptionnels

REGULATION

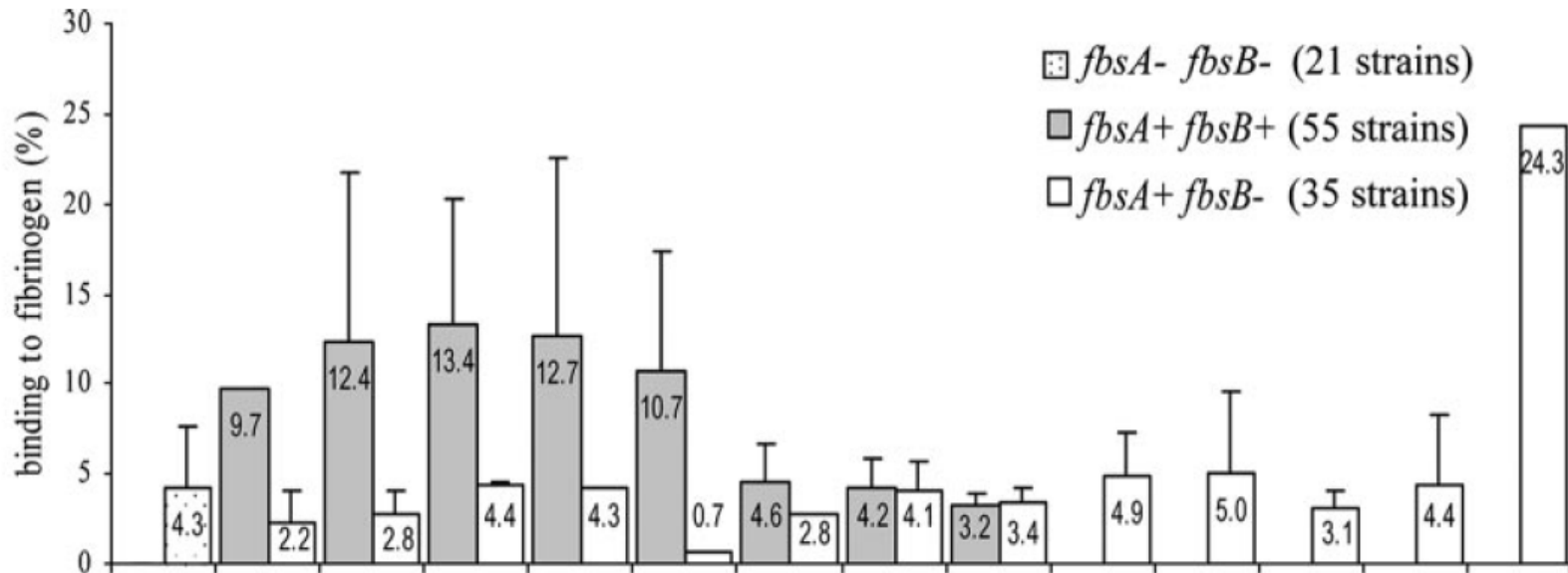
● Fixation au fibrinogène

Protéines de liaison au fibrinogène : FbsA et FbsB

Presence of <i>fbsA</i> ^a	Presence of <i>fbsB</i> ^b	No. (%) of strains	% Binding to fibrinogen (SD)
+	+	55 (49.5)	11.3 (7.2)
+	-	35 (31.6)	4.6 (4.1)
-	-	21 (18.9)	4.3 (3.3)

=> rôle important de FbsB

(Rosenau et al. 2007)

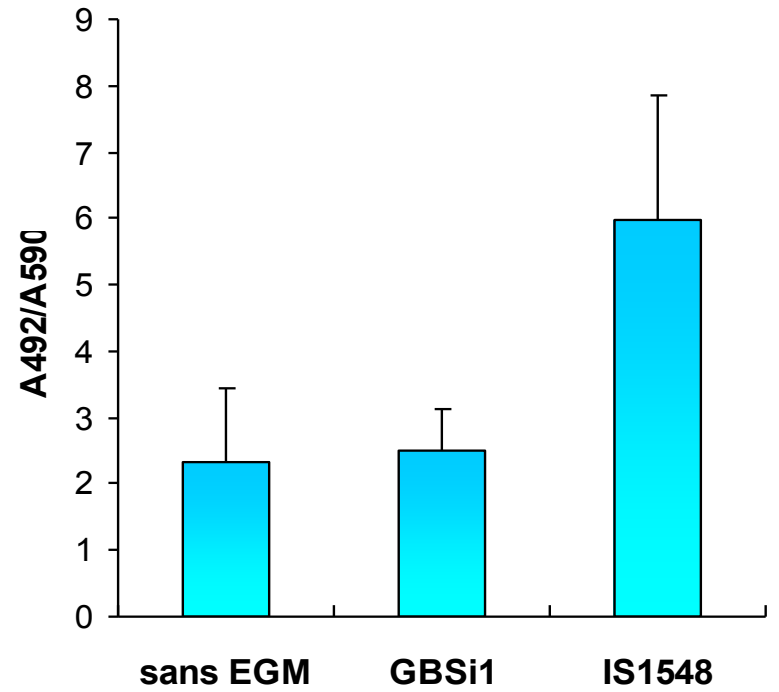
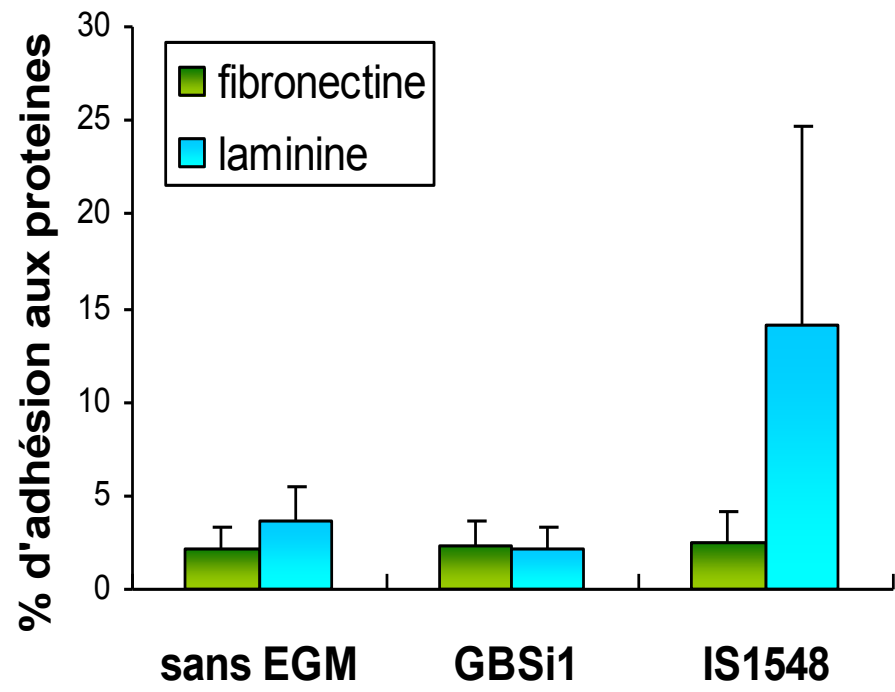
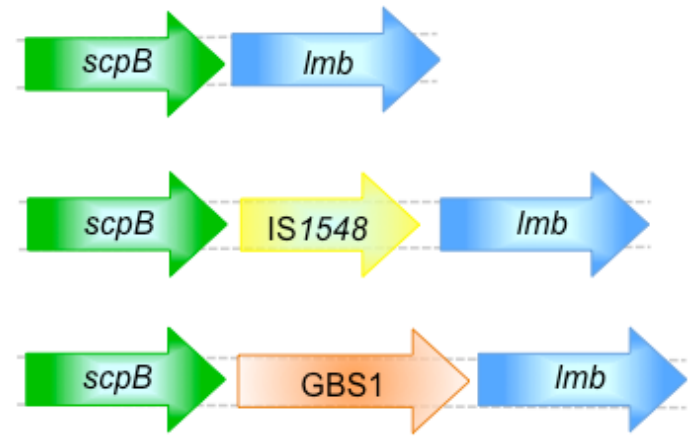


=> adhérence variable en fonction du nombre de répétitions de *fbsA*

● Adhérence à la laminine

Protéine Lmb

- . protéine de liaison à la laminine (glycoprotéine membrane basale)
- . souches humaines, pas bovines

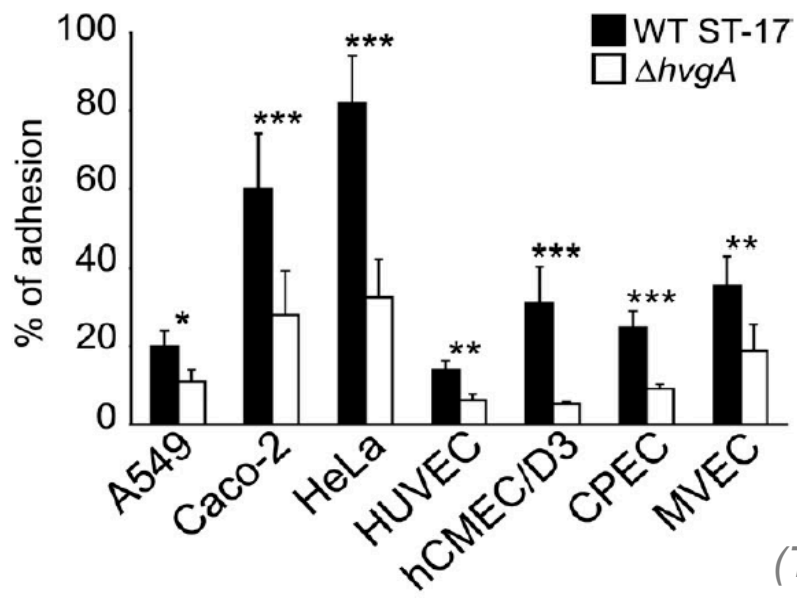
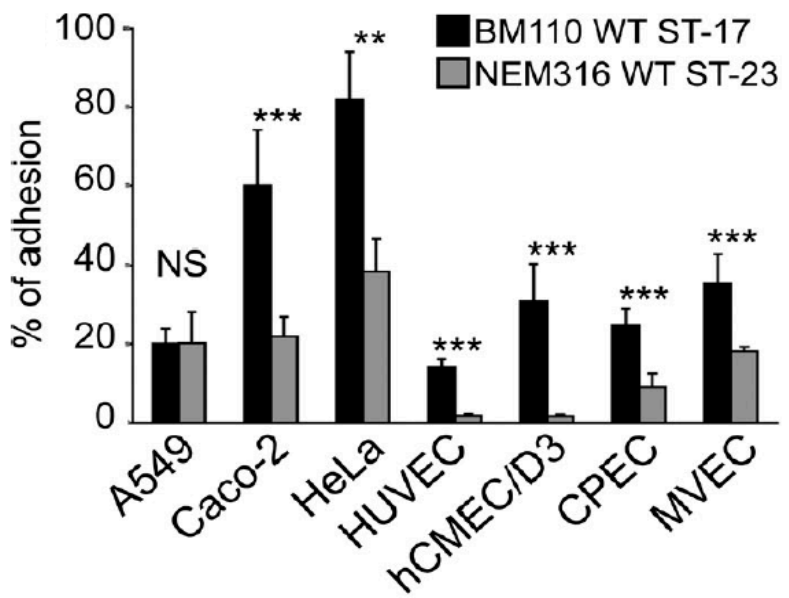
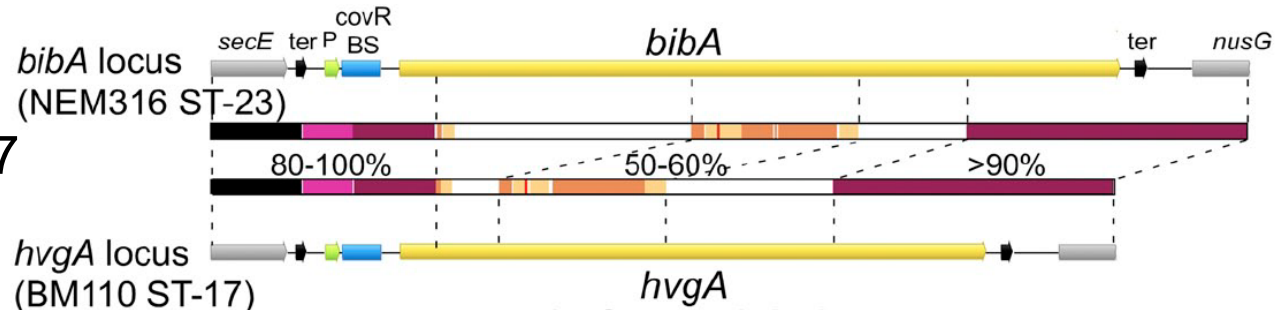


=> rôle du type d'EGM dans l'adhérence de la bactérie

● Adhérence aux cellules

Protéines BibA/HvgA

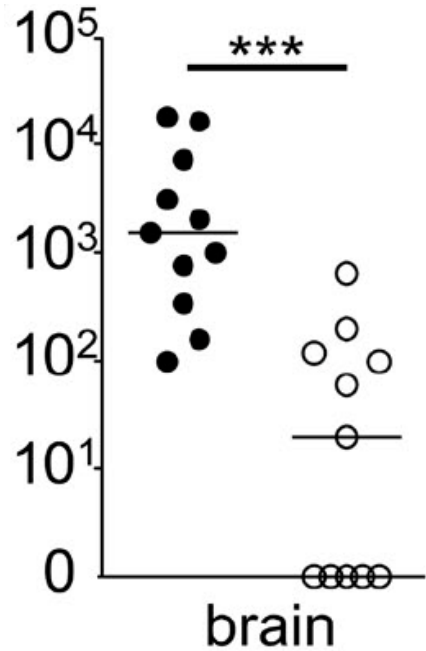
hvgA spécifique de ST-17



(Tazi et al. 2010)

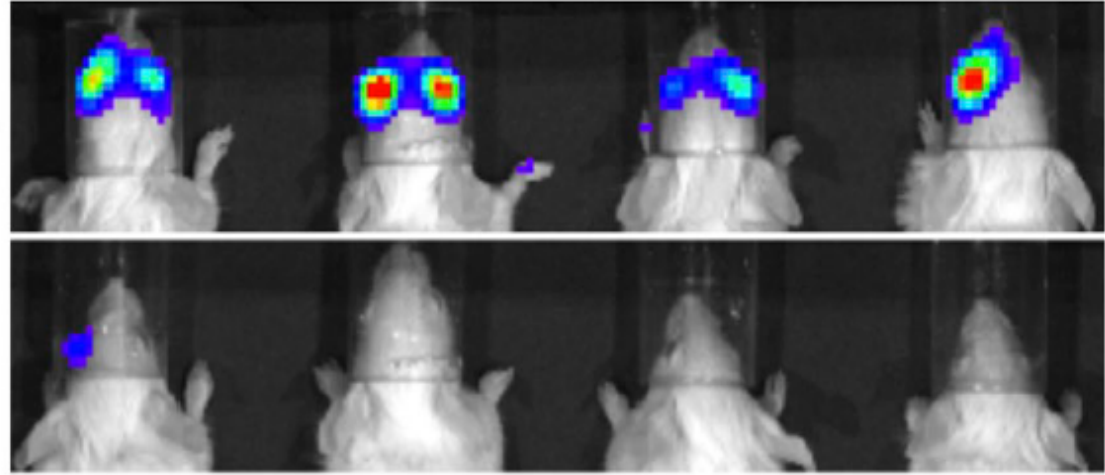
HvgA ➔ adhérence {
 cellules épithéliales intestinales
 cellules endothéliales des capillaires cérébraux
 cellules épithéliales des plexus choroïdes

● Passage dans le système nerveux central



WT ST-17

$\Delta hvgA$



● WT ST-17 ○ $\Delta hvgA$

(Tazi et al. 2010)

HvgA contribue au franchissement barrière hémato-méningée et l'invasion du système nerveux central

**Quels outils pour
la détection du SGB ?**

● Le dépistage

Objectif ? Avoir une bonne sensibilité !



- écouvillonnage vaginal ou vagino-rectal ?
- avec ou sans milieu de transport ?
- utilisation d'un bouillon d'enrichissement ?
 - ➔ bouillon Todd-Hewitt +/- ATB
- utilisation d'un milieu « sélectif » ?
 - ➔ milieu Granada ? milieu chromogène ?
- place des techniques rapides ?

- **Biologie moléculaire** : sensible, spécifique, très rapide

OUI mais... quels avantages vis à vis de la culture ?

Method	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
NEL	80.0 (63.9–90.4)	100 (97.3–100)
Carrot broth	82.5 (66.6–92.1)	100 (97.3–100)
Carrot broth-enhanced subculture to Detect	100 (89.1–100)	100 (97.3–100)
LIM broth-enhanced PCR	95.0 (81.8–99.1)	99.4 (96.2–99.9)
Carrot broth-enhanced PCR	100 (89.1–100)	98.8 (95.2–99.8)

(Berg et al. 2013)

- colonisation vaginale : 11.7% (2009) vs 16.7% (2010)
- probabilité d'INN précoce : 0.9% (2009) vs 0.5% (2010)

(El Helali et al. 2012)

- **Biologie moléculaire** : sensible, spécifique, très rapide

OUI mais... à quel coût ?

- coût PCR 13 fois supérieur à la culture avec milieu d'enrichissement

(Berg et al. 2013)

- étude coût-efficacité (hôpital + sécurité sociale) : surcoût d'environ 200 €

(Poncelet-Jasserand et al. 2013)

	2009: Antenatal Vagina Culture Screening Strategy	2010: Intrapartum Vagina PCR Screening Strategy	
Total costs of screening	11,295 (2,372)	115,736 (n=2,378)	
Total costs of intrapartum antibiotic prophylaxis	621 (311)	867 (436)	
Total costs of treating GBS-infected newborns	146,057 (23)	25,433 (12)	
Total costs of deliveries for healthy newborns	4.698.626 (2.738)	4.793.720 (2.802)	
Average total cost per delivery (mean±SD)	1,759±1,209 (P=0.9)	1,754±842	USD

(El Helali et al. 2012)

● Les prélèvements pour le diagnostic

- liquide gastrique

- peu spécifique / bonne VPN
 - systématique ?
 - selon contexte ?

- autres localisations « périphériques »

- pas/peu d'intérêt (sauf placenta dans infections hématogènes...)

- hémoculture +++++

- très important



- LCR

- assez peu contributif

- ECBU

- pas/peu d'intérêt

● Les outils pour le diagnostic

- culture : évidemment !
- biologie moléculaire :

Kit Progenie ECSA (*E. coli* + *S. agalactiae*)

PROGENIE
MOLECULAR

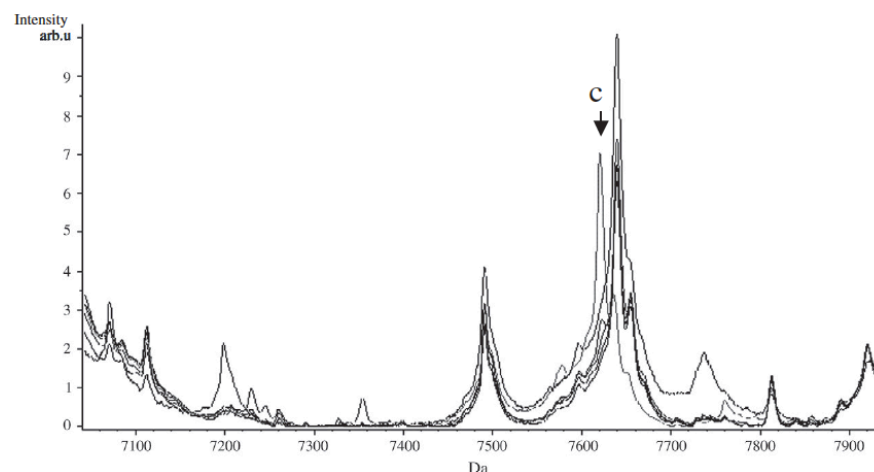
	PCR ECSA +	PCR ECSA -	Total
Culture +	24	1	25
Culture -	1	141	142
Total	25	142	167

Se = 96%

Sp = 99.3%

(résultats non publiés)

- MALDI-TOF :
 - identification espèce
 - identification clone hyperinvasif
- => pic(s) spécifique(s) ST-17



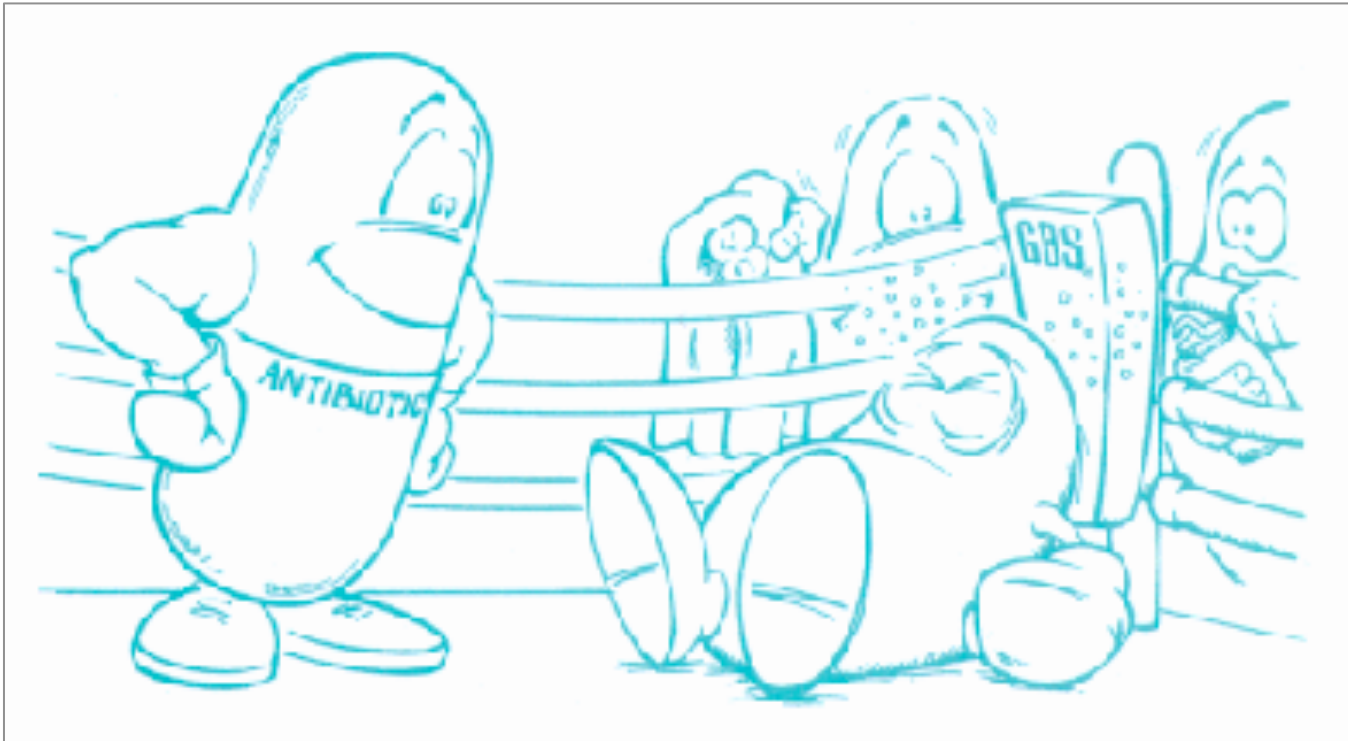
(Lartigue et al. 2011)

**Quelle évolution de la prise
en charge prophylactique
et thérapeutique ?**

- Traitement curatif

= pénicilline G OU ampicilline/amoxicilline

+ aminoside



● Antibioprophylaxie

OU

- pénicilline G IV : 5 MUI, puis 2,5 MUI / 4 heures
- amoxicilline IV : 2 g, puis 1 g / 4 heures

} → expulsion

Si allergie (France) : érythromycine
OU céphalosporine

Si allergie (Etats-Unis) : céfazoline

Si anaphylaxie (Etats-Unis) : érythromycine OU clindamycine

=> Si résistance aux macrolides => vancomycine !

(ANAES 2001; MMWR 2010)



● Vaccination

● « limites » de l'antibioprophylaxie

- antibioprophylaxie absente ou incomplète
- réduction « maximale » de 80% des INN précoces
- absence de prévention des INN tardives
- risque d'émergence de résistance aux antibiotiques
- risque de « décapitation » d'une INN

● cibles : polysaccharides capsulaires, protéines de surfaces, pili...

● candidats : vaccin pentavalent (sérotypes Ia, Ib, II, III et V)

+/- pili



Design of a Vaccine Against Neonatal Infections

● indication : vaccination jeune femme OU femme enceinte 3^{ème} trimestre
=> protection nouveau-né (2/3 mois)

Remerciements

- **Laboratoire de Bactériologie – CHU de Tours**
& ***Bactéries et Risque Materno-Fœtal* – UMR1282 INRA – Université Tours**

- Roland Quentin
- Agnès Rosenau
- Philippe Lanotte
- Marie-Frédérique Lartigue
- Nathalie van der Mee-Marquet
- Anne-Sophie Valentin
- Emilie Camiade
- Aurélia Hiron



- *Geneviève Héry-Arnaud*
- *Rim Al Safadi*
- *Kévin Patron*



- **Signalisation, Portage et Virulence Bactérienne – INRA Nouzilly**

- Isabelle Virlogeux-Payant



- **LITEC – Université Poitiers**

- Christophe Burucoa
- Christo Atanassov



- **Biologie des Bactéries pathogènes à Gram positif – Institut Pasteur**

- Patrick Trieu-Cuot



Institut Pasteur

- **Institut de Microbiologie Médicale - Ulm**

- Barbara Spellerberg



- **The Methodist Hospital Research Institute - Houston**

- James M. Musser
- Izabela Sitkiewicz

