

Coordonnées du Laboratoire de Référence

Dr P. MELIN	C.H.U. - Microbiologie Médicale	Sart-Tilman Bât. 23 4000 Liège
Tél. : 043/66.24.38	Fax : 043/66.24.40	E-mail : Pierrette.melin@chu.ulg.ac.be

Introduction

En 2005, 38 laboratoires répartis dans tout le pays ont envoyé au laboratoire de référence (**C.H.U. - Liège**) un total de 135 souches de streptocoque du groupe B (GBS) isolées principalement de sang, de LCR ou de sites normalement stériles. En 2006, 34 laboratoires ont envoyé 133 souches. Ces nombres restent assez stables d'année en année.

Pour toutes les souches viables à leur réception, après confirmation de l'appartenance au groupe B de Lancefield la détermination des sérotypes capsulaires a été réalisée par un test d'agglutination spécifique des antigènes Ia, Ib et II à VIII.

Population et diagnostic

Les souches reçues ont été classées en 3 groupes en fonction de l'âge des patients et du contexte obstétrical ou non.

Infections néonatales

En 2005, 31 souches (23% des souches reçues en 2005) avaient été isolées d'hémoculture et/ou de liquide céphalo-rachidien de bébés présentant une septicémie ou une méningite néonatale. En 2006, 31 souches (23 % des souches reçues en 2006) provenaient des mêmes types de prélèvements.

L'évolution des enfants n'étant que rarement communiquée, les taux de mortalité de ces infections n'ont pas été déterminés. Parmi les cas d'infection précoce de 2006, le taux de mortalité était au moins de 5%.

Infection précoce : en 2005, 19 bébés avaient développé une infection précoce caractérisée par un état septique. En 2006, 21 souches néonatales provenaient de nouveau-nés présentant une infection précoce caractérisée par un état septique et dans 4 cas, l'infection était associée à une méningite. L'infection précoce était caractérisée par une présentation rapide des signes d'infection, c'est-à-dire aux jours 0 ou 1 de vie, pour la majorité des cas, 84% en 2005 et 100% en 2006. Le sexe ratio M/F est de 1,1 pour les cas de 2005 et pour les cas de 2006.

Infection tardive : en 2005, 12 souches provenaient d'hémocultures ou de liquide céphalo-rachidien d'enfants qui avaient développé une infection tardive. Quatre de ces enfants (33%) présentaient une méningite. L'âge moyen était de 53 jours (6 - 180 jours). Et en 2006, les 10 souches avaient toutes au moins été isolées d'hémoculture et dans 3 cas également dans le liquide céphalo-rachidien des enfants présentant une méningite (30%); l'âge moyen de survenue de l'infection tardive était de 51 jours (7-180 jours). En 2005 le sexe ratio M/F est de 1,4 et pour les cas de 2006 il est de 1,5.

Ratio entre le nombre d'infection tardive et le nombre d'infection précoce : Comparativement pour les six dernières années, ce ratio montre une augmentation en passant de 0,16 en 1999 et en 2000, à 0,4 en 2001, à 0,36 en 2002, à 0,35 en 2003 et à 0,52 en 2004. Pour les deux dernières années, 2005 et 2006, ce rapport est de 0,55 et confirme ainsi la tendance observée précédemment, mais sans grande évolution. Par la mise en pratique des recommandations de prévention de l'infection néonatale précoce à streptocoques du groupe B, le nombre annuel de souches provenant de cas d'infection tardive devrait rester stable car non affecté par la politique de prévention recommandée, alors que le nombre annuel de souches provenant de cas d'infection précoce devrait diminuer. L'objectif idéal à atteindre par une politique de prévention adoptée partout en Belgique serait d'un rapport valant l'unité. Comme attendu, l'observation d'augmentation de ce rapport avait été amorcée dès l'année 2000 mais les résultats de 2005-2006 ne montrent plus d'évolution franche. Ces résultats observés sur base des cas déclarés au laboratoire de référence pourraient être biaisés. Un enregistrement national de tous les cas d'infection néonatale à streptocoques du groupe B est nécessaire pour déterminer la situation de la Belgique et l'efficacité de notre politique de prévention.

Mort in utero, fausse-couche : Contrairement aux années précédentes, seulement 2 souches isolées en 2005 dans un contexte infectieux associé à une mort *in utero* ou à une fausse-couche ont été envoyées au laboratoire de référence. Ces cas continuent cependant à être rapportés. L'envoi de ces souches au laboratoire de référence et leur caractérisation reste souhaitable.

Infection chez la femme dans un contexte obstétrical

Excepté quelques souches isolées du tractus génital de mères d'enfants avec une infection précoce, une seule souche isolée d'hémoculture dans le contexte d'une chorio-amnionite a été transmise. Aucune autre souche isolée de patientes clairement identifiées comme souffrant de fièvre puerpérale n'a été reçue ni en 2005, ni en 2006. Depuis le début des années 2000, une diminution du nombre de cas de fièvres puerpérales et d'infections post-partum à streptocoques B avait déjà été observée. Il faut rappeler qu'un des objectifs secondaire de la politique de prévention des infections néonatales précoces à streptocoques B adoptée en Belgique, est notamment de réduire le nombre de cas de fièvres puerpérales et autres complications infectieuses du post-partum à streptocoques B. Dans ce contexte, l'analyse de données exhaustives nationales serait également intéressante pour confirmer l'approche ou l'atteinte de cet objectif secondaire.

Infection chez l'enfant ou chez l'adulte en dehors de la grossesse

Le tableau 1 présente la distribution des diagnostics associés aux 88 souches caractérisées en 2005 et des 98 souches de 2006, aux résultats cumulés des 310 souches reçues de 1995 à 2001 et des 227 souches de 2002 à 2004.

Le sexe ratio M/F est de 0,94 pour l'ensemble des infections concernées en 2005 et 0,54 en 2006.

Tableau 1 : *Streptococcus agalactiae* : distribution des diagnostics des infections chez l'enfant ou l'adulte en dehors de la grossesse (N, %; 1995-2001, 2002, 2003, 2004, 2005 et 2006)

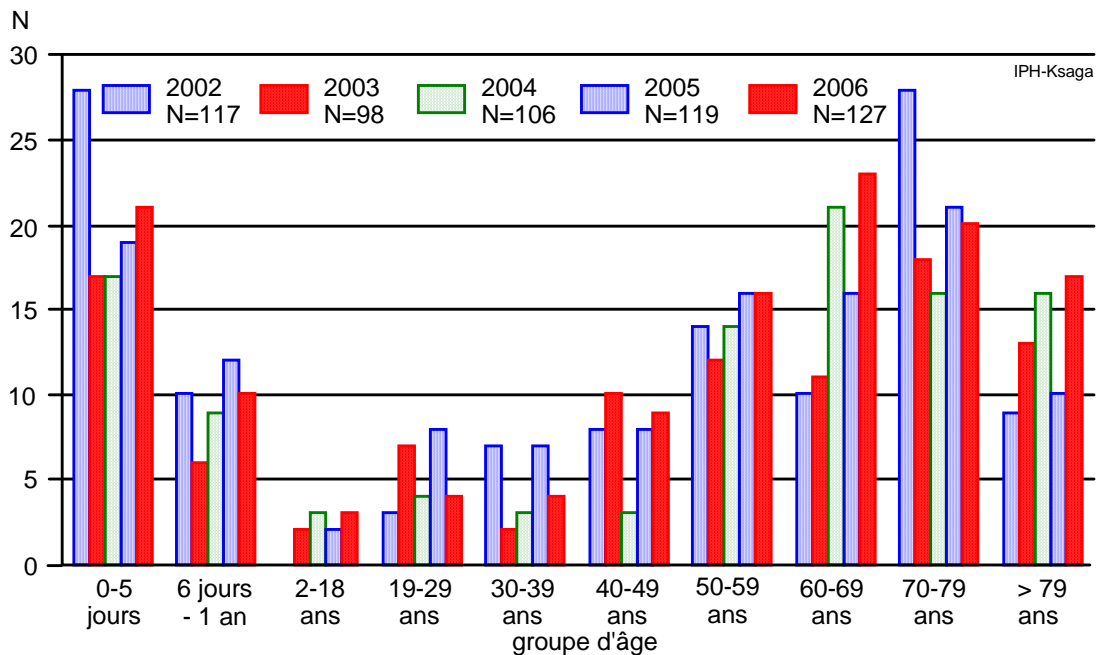
Diagnostiques	Septicémie		Infections localisées (avec ou sans septicémie)								Total		
	Origine inconnue ou non spécifiée		Peau/ tissu mou/ ostéite/ arthrite septique	Infection peau et tissu mou/ ostéite	Arthrite septique	Ostéite / arthrite septique	Infections peau et tissu mou	Pneumonie	Méningite	Infection voies urinaires		Autres	Endocardite
1995-2001	N 166 % 53,5		98 31,6	80 25,8	18 5,8			12 3,9	3 1,0	20 6,5	8 2,6	3 1,0	310 100,0
2002	N 48 % 69,6	34 49,3	29 42,0			5 7,2	24 34,8	2 2,9	0 0,0	0 0,0	2 2,9	2 2,9	69 100,0
2003	N 53 % 70,7	36 48,0	23 30,7			6 8,0	17 22,7	2 2,7	7 9,3	3 4,0	2 2,7	2 2,7	75 100,0
2004	N 60 % 72,3	49 59,0	24 28,9			3 3,6	21 25,3	3 3,6	2 2,4	4 4,8	1 1,2	0 0,0	83 100,0
2005	N 56 % 63,6	37 42,0	30 34,1			7 8,0	23 26,1	1 1,1	1 1,1	13 a 14,8	5 5,7	1 1,1	88 100,0
2006	N 74 % 76,3	43 44,3	18 18,6			2 2,1	16 16,5	6 6,2	4 4,1	21 b 21,6	2 2,1	3 3,1	97 100,0

- a 3 urosepsis et 10 infections urinaires
- b 2 urosepsis et 19 infections urinaires

Sagala_tab1

La distribution des infections en fonction des groupes d'âge est présentée dans la figure 1.

Figure 1 : *Streptococcus agalactiae* : distribution du nombre annuel de souches par groupe d'âge des patients (N; 2002-2006)



Ces courbes sont assez parallèles. Après la période néonatale, les enfants et adolescents ne développent qu'exceptionnellement une infection à streptocoque du groupe B. A l'âge adulte, le nombre de cas augmente particulièrement après 50 ans.

Dans le grand groupe des patients adultes, la présence de cofacteurs est régulièrement rapportée. Comme les années précédentes, les plus fréquents sont un diabète, une pathologie oncologique (hématologique comprise) et une cirrhose. Le diabète était associé à au moins 9,1% des cas en 2005 et à 12,4% en 2006; 4,5% de ces patients en 2005 et 4% en 2006 souffraient d'une cirrhose.

Sérotypes des souches de GBS

Le sérotype des souches de GBS a été déterminé (tableau 2).

Comme les années précédentes, en 2005 et 2006, chez les nouveau-nés, le sérotype III reste le sérotype majeur impliqué dans les infections invasives : 67 et 60 % des souches dans les infections néonatales tardives et 38 à 47 % dans les infections néonatales précoces. Dans les infections précoces, le deuxième sérotype le plus fréquent est le sérotype V (figure 2).

Chez les adultes, la situation est assez différente. Le sérotype V prédomine et est suivi des sérotypes III et Ia; les sérotypes Ib, II et IV moins fréquents sont régulièrement isolés. De rares souches appartenant aux sérotypes VI, VII et VIII ont été identifiées (figure 3).

Tableau 2 : *Streptococcus agalactiae* : distribution annuelle des sérotypes des souches de GBS responsables d'infections chez les nouveau-nés et chez l'adulte en dehors de la grossesse (N; 2002-2006)

Sérotypes		Ia	Ib	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Non typable	Non typé	Total
2002	Nouveau-nés												
	De 0 à 5 jours	3	3	1	9	2	5				5		28
	De 6 jours à 1 an			1	9								10
	Adultes	13	13	7	7	2	14				11		67
2003	Nouveau-nés												
	De 0 à 5 jours	2		1	10	1	2				1		17
	De 6 jours à 1 an	1	1		4								6
	Adultes	10	12	5	21	2	17				10		77
2004	Nouveau-nés												
	De 0 à 5 jours	2	2	2	8	1	2						17
	De 6 jours à 1 an	1			6		1						8
	Adultes	14	8	11	8	2	11				6		60
2005	Nouveau-nés												
	De 0 à 5 jours	1	2	2	9		3				1	1	19
	De 6 jours à 1 an	1	1		8	1	0					1	12
	Adultes	15	5	8	18	5	24	1	3	3	4	5	91
2006	Nouveau-nés												
	De 0 à 5 jours	2	1	2	8		3				1	4	21
	De 6 jours à 1 an		2		6	1						1	10
	Adultes	21	6	7	22	5	24		1	1	5	5	97

Sagala_tab2

Figure 2 : *Streptococcus agalactiae* : distribution annuelle des sérotypes des souches responsables d'infection néonatale précoce (%; 1998-2006)

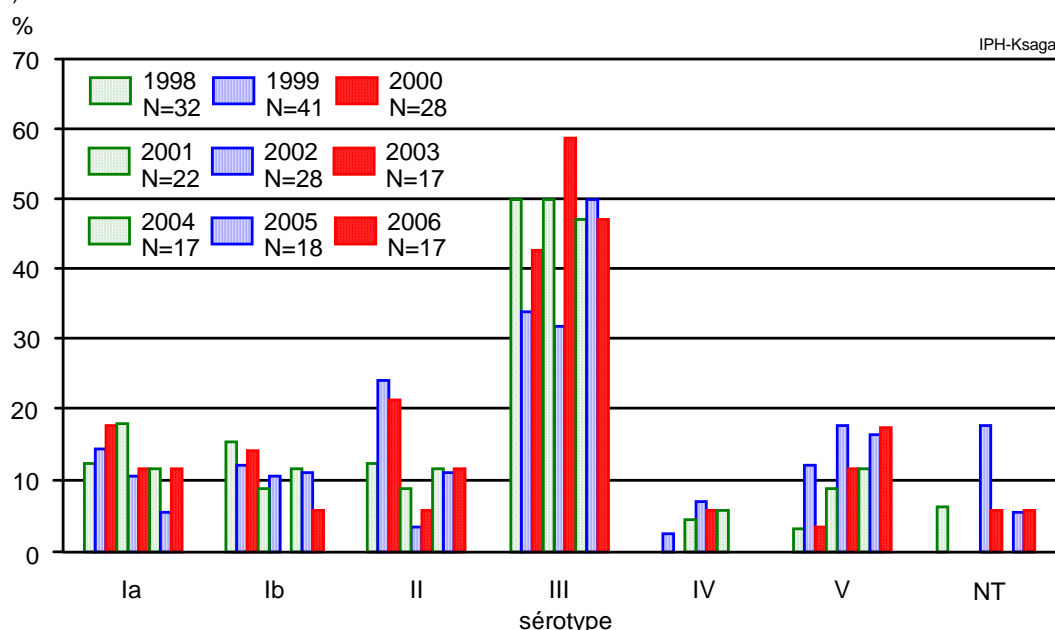
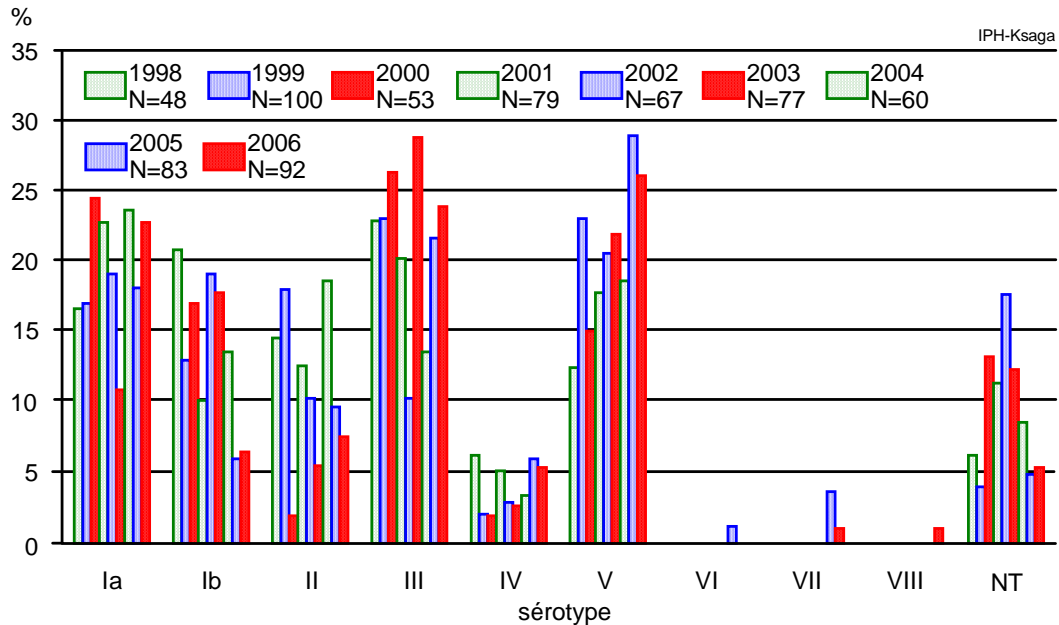


Figure 3 : *Streptococcus agalactiae* : distribution annuelle des sérotypes des souches responsables d'infection chez l'adulte en dehors de la grossesse (%; 1998-2006)



Sensibilité aux antibiotiques

Pour 178 souches de streptocoques du groupe B reçues par le laboratoire de référence entre janvier 2005 et juin 2006, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées pour la pénicilline G (antibiotique de traitement et de prophylaxie), l'érythromycine et la clindamycine (antibiotiques alternatifs de traitement et de prophylaxie). Les CMI ont été déterminées par la méthode de diffusion Etest (ABbiodisk), utilisant les critères recommandés par le Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI. De ces 178 souches, 42 avaient été isolées chez des nouveau-nés (infections neonatales précoces et tardives).

Pour les souches résistantes aux macrolides, les phénotypes de résistance ont été caractérisés par la méthode de diffusion du double disque (Dtest) avec des disques papier d'érythromycine (15 µg) et de clindamycine (2 µg) placés à 18-20 mm l'un de l'autre à la surface d'une gélose de Muller Hinton enrichi de 5% de sang de mouton, préalablementensemencée avec un inoculum 0,5 McFarland. Après une nuit d'incubation à 35°C en aérobiose, les zones d'inhibition autour des disques déterminent le phénotype de résistance de la souche.

Tableau 3 : *Streptococcus agalactiae* : profil de sensibilité à la pénicilline G, l'érythromycine et clindamycine de 178 souches de GBS isolés dans différents groupes de patients (janvier 2005-juin 2006) et taux de résistance à l'érythromycine pour les principaux sérotypes isolés

Antibiotiques	Taux de Résistance en % (nb de souches)						
	Tous les sérotypes (178)	Ia (31)	Ib (11)	II (18)	III (58)	IV (10)	V (37)
Pénicilline G	0						
Erythromycine	32	19	27	5	27	50	57
Clindamycine	19						

Sagala_tab3

Toutes les souches étaient bien sensibles à la pénicilline G avec une CMI₉₀ de 0,09 mg/L (0,01 à 0,09; tableau 3). Comparativement aux résultats des années antérieures, la pénicilline garde sa bonne activité sur les streptocoques du groupe B et reste l'antibiotique de choix

Globalement 32% des souches sont résistantes à l'érythromycine. Comme pour d'autres streptocoques, ce taux de résistance à l'érythromycine continue à progresser très significativement : en effet le taux était passé de 3 à 10 % pendant les années 90, il était de 19% en 2001-2002. Contrairement aux observations des surveillances antérieures, les souches isolées chez les nouveau-nés sont maintenant aussi résistantes que les souches isolées d'infections chez les adultes. Le taux le plus élevé de résistance est principalement rencontré pour le sérotype V, 57% des souches et le moins élevé pour le sérotype II, 5% des souches.

Le taux de résistance à la clindamycine est de 19% pour les souches isolées chez l'adulte ou d'infection néonatale.

Comme déjà observé précédemment la majorité, 79%, des souches ont montré un phénotype de résistance MLS, c'est-à-dire présentant une résistance croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines. Pour 34% des souches résistantes à l'érythromycine, la résistance croisée avec la clindamycine est inductible et pour 45% des souches elle est constitutive. Le phénotype M est observé pour 21% des souches (pas de résistance croisée avec les lincosamides). Cette distribution des

phénotypes de résistance ne montre pas d'évolution significative.

Tableau 4 : *Streptococcus agalactiae* : phénotypes «MLS» de 58 souches de streptocoques du groupe B résistant à l'érythromycine

Phénotype de Résistance	Résistance croisée avec la clindamycine	% des souches erythromycine-R
MLS _B constitutif	+	45
MLS _B inducible	+	34
M	-	21

Sagala_tab4

La recherche des gènes de résistance au groupe des macrolides, lincosamides et streptogramines a démontré la prédominance mais pas l'exclusivité du gène *ermB* parmi les souches de phénotype MLS constitutif, du gène *ermTR* parmi les souches de phénotype MLS inducible et du gène *mefA* pour les souches de phénotype M.

Conclusions

- Chez le nouveau-né, le nombre de cas d'infection précoce reste plus élevé que le nombre de cas d'infection tardive. Comparativement à la fin des années 90, le nombre de cas d'infection précoce a diminué, mais cette diminution semble stagner contrairement aux attentes de la politique de prévention recommandée en Belgique depuis 2003-2004. Afin de vérifier l'efficacité de cette politique de prévention, un enregistrement national exhaustif des infections néonatales à GBS serait souhaitable. Le nombre de cas d'infection tardive reste assez stable.
- Dans les infections néonatales tardives, plus de 30% des cas sont caractérisés par une méningite et 64% des souches appartiennent au sérotype III.
- En comparaison aux années précédentes, la distribution des diagnostics d'infection chez l'adulte reste semblable. Contrairement aux souches isolées d'infections néonatales, le sérotype V prédomine suivi par les sérotypes III et Ia.
- La pénicilline reste l'antibiotique de choix pour la prophylaxie et le traitement des infections à streptocoque du groupe B.
- L'émergence de résistance à l'érythromycine et la caractérisation du phénotype indiquent un risque croissant d'inefficacité lors d'un traitement empirique par érythromycine ou clindamycine ou d'une prophylaxie avec la clindamycine actuellement recommandés chez les patients allergiques à la pénicilline. Cette évolution justifie la détermination en routine de la sensibilité à l'érythromycine et à la clindamycine pour les souches cliniquement significatives, en particulier en cas d'échec clinique. Si nécessaire, le phénotype de résistance « MLS » devra être caractérisé.

Références récentes concernant l'épidémiologie, les recommandations et les méthodes de diagnostic

- Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène, 2003 (CSH 7721): Prévention des infections périnatales à streptocoques du groupe B. Document téléchargeable ou demander le format livret imprimé au Conseil Supérieur d'hygiène (http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Francais/Brochures/GBS_2003.pdf)
- S. Lorquet, P. Melin, J-M Minon, M. Carpentier, C.Gerday, .J. Rigo and JM. Foidart « Le streptocoque du groupe B en clinique anténatale et en salle de travail : un problème d'attitude systématique ». *J Gynecol obstet Biol reprod* 2005, 34:115-127
- P. Melin, S. Lorquet, MP. Hayette, P. De Mol – "Killing kinetics of group B streptococci for penicillin in combination with gentamicin. " *International Congress Series 1289, 2006; 85:103-106*
- P. Melin – "Prevention of perinatal group B streptococcal diseases: Belgian guidelines. " *RSM publication, Round Table Series 2007; 85 :29-42*
- P. Melin – « Prévention des infections périnatales à streptocoques du groupe B: stratégie basée sur le dépistage prénatal. ». *Gunaïkeia. 2006; 11(?):198-203*
- P. Melin" S. Bonafe, MP. Hayette, P. De Mol « Evaluation of the Strepto B ID agar for the detection of group B streptococci from vaginal and recto-vaginal specimens. », (Abstract # C-318). In: *Program and abstracts of the 106th General Meeting of the American Society for microbiology*, Washington, DC, American Society for Microbiology, 2006
- P. Melin, MP. Hayette, G. Ducoffre, P. De Mol « Early onset neonatal sepsis or meningitis, in Belgium, in the era of prevention for perinatal group B streptococcal diseases », (Abstract # G-864). In: *Program and abstracts of the 46th Intersciences Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, DC, American Society for Microbiology, 2006