

Centre National de Référence *Streptococcus agalactiae*



Rapport d'activités

2012

Dr.Sc. Rosalie SACHELI

Prof. Pierrette MELIN



Table des matières

Table des matières	2
1 Introduction	4
2 Missions générales et spécifiques du CNR <i>S.agalactiae</i> (CNR GBS)	4
3 Résumé des activités du CNR GBS pour l'année 2012	5
4 Démarche qualité	5
4.1 Accréditation	6
4.2 Contrôles de qualité externes supranationaux.....	6
5 Techniques analytiques utilisées et objectifs.....	6
6 Le Bilan des activités du CNR GBS : expertise et surveillance	7
6.1 Bilan global 2012	8
6.2 Souches isolées d'infections néonatales invasives	8
6.2.1 Infections néonatales précoces ou EOD (pour Early Onset Disease).....	9
6.2.2 Infections néonatales tardives ou LOD (pour Late Onset Disease)	10
6.2.3 Infections foétales (<i>mort in utero, fausse couche</i>)	10
6.3 Souches isolées chez la femme dans un contexte obstétrical.....	11
6.4 Souches de GBS isolées d'infections invasives de l'adulte	11
6.4.1 Age et sexe des patients présentant une infection invasive à GBS	11
6.4.2 Distribution des sérotypes de GBS responsables d'infection invasive chez l'adulte	12
6.5 Surveillance de la résistance aux agents antimicrobiens	13
6.5.1 Pénicilline et autres β -lactames.....	13
6.5.2 Macrolide et clindamycine	14
6.5.3 Fluoroquinolones.....	15
6.5.4 Tétracycline	15
6.6 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux	15
7 Activités de Conseil, d'information, de formation.....	16
7.1 Activité auprès des autorités publiques	16
7.2 Activités auprès des professionnels.....	16
7.3 Activité d'enseignement	16

8	Recherche, communication et publication.....	16
8.1	Recherche.....	16
8.2	Publications et communications (2011-2012).....	17
8.2.1	Publications.....	17
8.2.2	Conférences sur invitation de P.Melin.....	17
8.2.3	Communication à des congrès.....	17

1 Introduction

Une des missions principales du Centre National de Référence (CNR) *Streptococcus agalactiae*, aussi identifié comme streptocoque du groupe B de Lancefield (GBS), est de contribuer à la surveillance épidémiologique nationale de l'évolution et des caractéristiques des infections chez l'homme et tout particulièrement des formes graves survenant dans la période périnatale. Cette surveillance comprend également l'étude de la sensibilité des GBS aux agents antimicrobiens.

Dans le cadre de cette activité, tous les laboratoires de biologie clinique de Belgique (et du Grand Duché du Luxembourg) sont invités à envoyer au CNR chaque isolat de GBS d'origine humaine associé à une infection invasive en l'accompagnant d'une fiche spécifique permettant le recueil de renseignements cliniques du patient, d'information sur le prélèvement et dans certains cas, de caractéristiques de la souche isolée en terme de virulence ou de sensibilité aux agents antimicrobiens.

En 2012, 40 laboratoires répartis dans tout le pays ont envoyé au CNR GBS un total de 154 souches ; 149 souches ont bien été confirmées comme des GBS. Ces souches ont été isolées principalement de sang, de liquide céphalo-rachidien (LCR) ou d'autres sites normalement stériles.

2 Missions générales et spécifiques du CNR *S.agalactiae* (CNR GBS)

- Développer son expertise et son expérience scientifique dans le domaine des infections à GBS, des stratégies de prévention, de la détection et caractérisation des GBS, des méthodes de diagnostic et être en mesure d'en fournir la preuve sur la base de publications scientifiques.
- Apporter un soutien technique et de conseil aux laboratoires agréés
 - en les informant des critères cliniques, microbiologiques et épidémiologiques d'analyse de souche de GBS et des conditions d'expédition au CNR ;
 - en les tenant informés des nouvelles techniques pertinentes pour la détection par culture, par test rapide, pour l'identification ;
 - en les informant de mécanismes émergeant de résistance à des agents antimicrobiens d'intérêt ;
 - en les tenant informés des mises à jour et du contenu des recommandations pour la prévention des infections périnatales.
- Confirmer l'identification des souches envoyées au CNR et les caractériser à visée épidémiologique : typage capsulaire, typage des pili, détermination des profils de sensibilité aux antibiotiques, caractérisation des mécanismes de résistance
- Recueillir des données cliniques, épidémiologiques associées aux cas déclarés d'infection invasive.
- Participer à la surveillance nationale des cas d'infections néonatales sévères.
- En collaboration avec l'ISP, encourager les laboratoires du réseau « vigie », mais aussi de tous les laboratoires agréés, à envoyer des souches pour analyse afin d'obtenir une bonne représentativité géographique.
- Contribuer activement au développement, la diffusion et l'évaluation des stratégies de prévention des infections périnatales à GBS.

- Suivre les innovations dans le domaine des GBS, participer au développement et à la validation de nouvelles techniques classiques ou moléculaires pour le diagnostic et le typage.
- Suivre l'évolution du développement de vaccins et apporter un avis d'expert auprès des autorités de santé publique.
- Apporter la preuve (accréditation BELAC) de l'application des exigences de qualité selon les normes ISO 15189 pour les activités de référence.
- Participer activement aux réseaux internationaux de surveillance et aux projets internationaux de recherche sur GBS.
- Valoriser les résultats scientifiques obtenus dans le domaine en participant à leur diffusion par des publications, communications lors de congrès ou réunions scientifiques, formations continues et contribution aux guides de prescription des antibiotiques.
- Constituer et maintenir une collection d'isolats représentatifs d'infection invasives, de colonisation, de types particuliers, de résistance particulière aux antibiotiques.

3 Résumé des activités du CNR GBS pour l'année 2012

Outre ses activités de surveillance des cas invasifs causés par le GBS chez le nouveau né et l'adulte, le CNR s'est attaché, au cours de l'année 2012,

- à développer et renforcer les techniques d'identification moléculaire des mécanismes de résistance à certains antibiotiques et en particulier à l'érythromycine et à la clindamycine.
- à développer et maintenir le système de qualité selon les normes ISO 15189 en vue de l'accréditation BELAC.
- à paramétrer Glims, le système informatique du laboratoire, pour assurer la traçabilité de toutes les activités du CNR GBS.
- à organiser et commencer une étude qui s'est poursuivie en 2013, sur la colonisation vaginale anténatale par GBS en vue de caractériser les souches circulantes : distribution des sérotypes capsulaires et des pili ainsi que la surveillance de l'évolution de la résistance aux antibiotiques.
- à poursuivre l'analyse des résultats obtenus lors de sa participation au projet européen DEVANI (Design of a vaccine to immunize neonates against GBS infections through a durable maternal immune response), FP7 HEALTH-F5-2007-200481.

4 Démarche qualité

Le CNR GBS fait partie du service de microbiologie clinique du CHU de Liège qui a un système de qualité répondant aux obligations de l'agrément des laboratoires de biologie clinique, y compris la participation au contrôle national de qualité organisé par l'ISP.

4.1 Accréditation

Les laboratoires de biologie clinique du CHU de Liège ont mis en place depuis de nombreuses années un système de qualité. Leur accréditation a évolué notamment de la norme 17025 vers la norme 15189. Dans cette démarche qualité dans le service de microbiologie, le scope accrédité concernait spécifiquement certains secteurs d'activités comme la microbiologie moléculaire. Parallèlement, la même démarche a été mise en place en vue de l'accréditation des activités du CNR GBS : culture, méthodes d'identification, de typage des GBS ainsi que des méthodes de détermination de leur sensibilité aux agents antimicrobiens.

Cette démarche pour mettre en conformité le CNR avec la norme ISO 15189, comprenait la rédaction de nouvelles procédures pour chaque analyse proposée, la formalisation des dossiers de validation complet pour chacune de ces techniques déjà utilisées ou en cours de développement et un état des lieux des procédures et protocoles existants pour mettre en exergue leurs points faibles et établir les mesures correctives pour y remédier. La démarche consistait également en la mise en conformité des locaux et appareillages dédiés aux activités du CNR et en l'organisation d'audits internes. La mise en place du système qualité du CNR GBS s'est effectuée de 2011 à mi-2012. L'audit d'accréditation avec obtention du Certificat BELAC a eu lieu en mai 2013.

4.2 Contrôles de qualité externes supranationaux

En relation avec la mise place du système qualité, le CNR GBS a contribué à la mise en place d'un contrôle de qualité externe dans un projet européen et a participé à plusieurs reprises à ces contrôles externes dont les résultats ont fait l'objet d'une publication (Afshar B. et al, 2011). Le CNR GBS a aussi organisé et participe annuellement à des rings tests inter laboratoires avec d'autres CNR GBS européens afin de valider les analyses pour lesquelles il n'existe pas de contrôle proposé par un organisme externe. Ces contrôles couvrent les techniques d'identification, les méthodes de typages des polysaccharides capsulaires phénotypiques et génotypiques ainsi que la détermination de sensibilité aux agents antimicrobiens.

5 Techniques analytiques utilisées et objectifs

Description des tests	Tests demandés par les laboratoires agréés			Tests réalisés dans un but de surveillance		Tests réalisés pour validation de techniques
	Confirmation identification	Typage capsulaire (CPS)	Confirmation de CMI Pénicilline	Surveillances microbiennes et épidémiologiques (CPS, pili, Antibiogramme et facteurs de virulence)		
				GBS isolés d'infection invasive	GBS isolés de porteurs sains ⁽¹⁾	
1- CULTURE /sous culture de réisolement ⁽²⁾	X	X	X	X	X	X
2- TEST D'IDENTIFICATION utilisés seuls ou en combinaison (et de vérification de l'identification des souches reçues) ⁽²⁾ a- Tests biochimiques b- Détection immunologique de l'antigène de groupe B c- Spectrométrie de masse MALDI-TOF	X	X	X	X	X	X
3- DETERMINATION DU TYPE CAPSULAIRE (CPS) a- Sérotypage capsulaire (Strep B latex, SSI, Denmark) b- Génotypage capsulaire (PCR)	(X) ⁽³⁾ (X) ⁽³⁾	X X		X ⁽³⁾ X ⁽³⁾	X X	X X
4- DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES a- Détermination des CMI b- Détermination du phénotype MLS c- Détermination du génotype MLS (PCR)	(X)		X	X X X	X X X	(X) ⁽⁴⁾ (X) ⁽⁴⁾ (X) ⁽⁴⁾
5-PCR GENES CODANT POUR LES PROTEINES DES PILI				X	X	
6- PCR GENES CODANT POUR DES PROTEINES DE SURFACE NON PILI				X	X	

(1): Des études et enquêtes de surveillance épidémiologique des GBS de colonisation chez des porteurs sains sont organisées périodiquement. Les laboratoires sont invités à participer à des protocoles spécifiques pour lesquels les instructions concernant les critères de sélection, les modalités de prélèvement, de transport et de conservation sont donnés.

(2): Toutes les souches envoyées au CNR sont sous-cultivées en vue de vérifier leur identification et pour obtenir une culture pure.

(3): Le typage capsulaire est réalisé pour toutes les souches invasives, il est rapporté au laboratoire demandeur et les résultats seront utilisés pour des analyses ultérieures des études de surveillance épidémiologiques.

(4): Les tests de sensibilité aux agents antimicrobiens peuvent être réalisés an accord avec le protocole d'étude.

6 Le Bilan des activités du CNR GBS : expertise et surveillance

Dès réception des souches, elles sont systématiquement mises en culture, leur identification est vérifiée et la détermination du sérotype capsulaire est déterminée ; certaines souches restent non typables. La réalisation de tests de sensibilité aux agents antimicrobiens est réalisée. Les

rapports de résultats sont envoyés au laboratoire expéditeur de la souche. Elles sont mises en collection congelées à -80°C dans du lait écrémé. La température des congélateurs est sous surveillance informatisée. L'ensemble des données est conservé dans le système informatique des laboratoires et réseau de sauvegarde de l'institution. D'autres analyses génotypiques de caractérisation des souches et des mécanismes de résistance aux agents antimicrobiens mis en évidence sont réalisées par série tout au long de l'année.

6.1 Bilan global 2012

En 2012, 154 souches ont été expertisées au CNR GBS à la demande de 40 laboratoires répartis dans tout le pays. Ce nombre de laboratoires qui envoient des souches était resté stable pendant une dizaine d'années mais récemment une augmentation de 10 à 15 % a été enregistrée. L'identification GBS a été confirmée pour 149 souches. Un total de 143 souches provenait d'infection invasives ; ces souches avaient été isolées d'hémoculture, de liquide céphalo-rachidien (LCR) ou d'autres sites normalement stériles. Pour l'analyse des résultats présentée dans ce rapport, les souches ont été regroupées par catégorie de patients infectés par GBS.

6.2 Souches isolées d'infections néonatales invasives

En 2012, 25 souches (17,48% du nombre total de souches de GBS reçues dans l'année), avaient été isolées à partir de sang ou de LCR de nouveau-nés présentant un épisode d'infection invasive prouvée : 10 cas d'infection précoce (≤ 6 jours) et 15 cas d'infection tardive (se manifestant après la première semaine de vie).

Le nombre de souches expertisées annuellement par le CNR GBS et provenant de cas d'infection tardive, reste assez stable depuis au moins une dizaine d'années, mais depuis l'implémentation des stratégies de prévention de l'infection précoce, le nombre de souches expertisées isolées de cas d'infection précoce diminue (Voir Figure 1). C'est ainsi que le ratio du nombre de souches isolées de cas d'infection précoce sur le nombre de souches isolées de cas d'infection tardive, était de 2,8 en 2002 et a progressivement évolué vers une valeur de 0,7 en 2012. Cette évolution devra être confirmée dans les années à venir.

L'envoi des souches étant sur base volontaire et les infections néonatales invasives à GBS n'étant pas à déclaration obligatoire, il est difficile d'avoir une information précise de l'incidence et les observations faites pourraient être biaisées. Un des objectifs du CNR pour les prochaines années sera d'obtenir des données exhaustives pour des populations déterminées afin d'évaluer l'efficacité des stratégies de prévention mises en place.

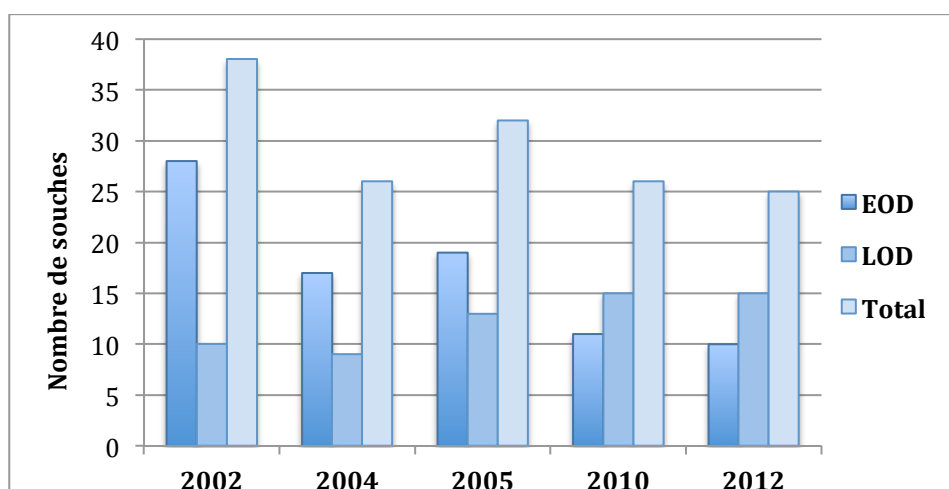


Figure 1: Répartition des souches de GBS isolées d'infection néonatale en fonction du type d'infection précoce (EOD) ou tardive (LOD)

Les données concernant l'évolution de la maladie et l'éventuelle mortalité ne sont pas toujours disponibles. Globalement pour les infections néonatales à GBS, le taux de mortalité était au moins de 4%.

6.2.1 Infections néonatales précoces ou EOD (pour Early Onset Disease)

En 2012, les souches de GBS isolées de 10 cas d'infection néonatale précoce ont été caractérisées. Toutes les souches étaient isolées d'hémoculture et pour un des cas la souche avait également été isolée du LCR. Le nouveau-né qui avait développé une méningite est décédé.

Depuis 2004, alors que le nombre de laboratoires participant a augmenté, le nombre de cas d'infection précoce déclaré au CNR GBS a diminué. Le pourcentage de cas d'infection précoce avec méningite varie assez peu, de 0 à 11%. (Voir figure 2)

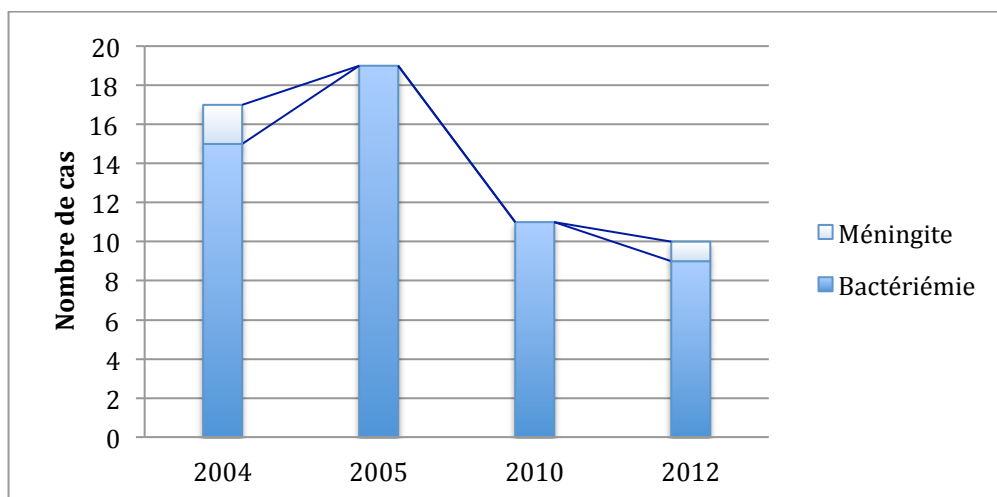


Figure 2 : Répartition du nombre annuel de cas d'infection néonatale précoce à GBS associée ou non à une méningite en 2004, 2005, 2010 et 2012.

L'EOD est caractérisé par l'apparition rapide des signes d'infection : au moins dans 70 % des cas l'infection était déclarée dans les 24 premières heures de vie.

Le sexe ratio M/F pour ce type d'infection était de 1,5.

La figure 3 présente la distribution des sérotypes capsulaires des souches isolées d'infection précoce. Par ordre décroissant le sérotype le plus fréquent en 2012 était le Ia (50% des cas, n=5), suivi par les sérotypes V (30 % des souches, n=3), III (8,33% des souches, n=1) et Ib (8,33% des souches, n=1). Les autres sérotypes n'ont pas été identifiés dans les souches isolées d'infection précoce en 2012. Comme rapporté précédemment, toutes les souches d'infection précoce expertisées exprimaient une capsule identifiable par agglutination.

En plus de ces dix cas confirmés de EOD, les souches de 2 cas probables d'EOD ont aussi été analysées. L'un de ces cas concerne un bébé mort *in utero* infecté par le GBS.

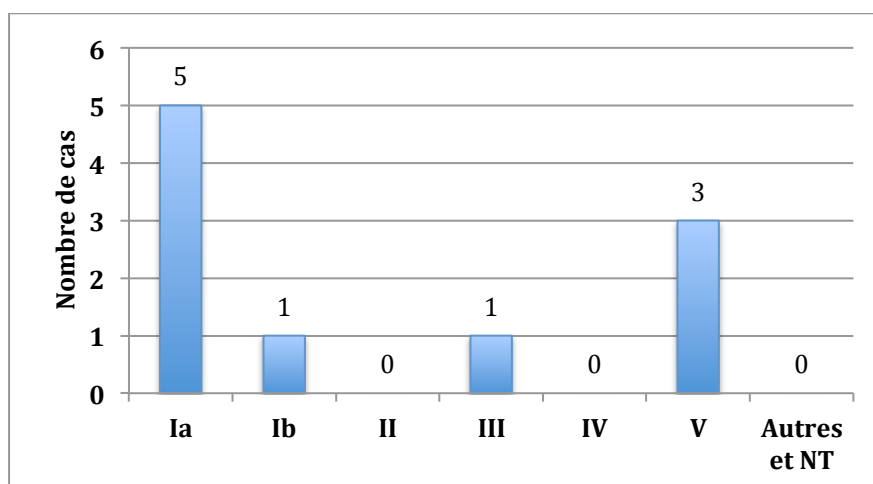


Figure 3 : Distribution des sérotypes capsulaires de GBS isolés d'infection néonatale précoce (EOD) en 2012

6.2.2 Infections néonatales tardives ou LOD (pour Late Onset Disease)

En 2012, les souches de GBS isolées d'hémoculture ou de LCR de 15 cas d'infection néonatale tardive ont été caractérisées. Dans 4 cas sur 15, l'infection se traduisait par une méningite. L'âge moyen de l'apparition de l'infection était de 43 jours (de 15 à 98 jours). Parmi ces cas de LOD, un cas concerne une récurrence d'un bébé ayant développé un EOD à la naissance. Le sexe ratio M/F pour ce groupe d'âge était de 1,28.

La figure 4 présente la distribution des sérotypes capsulaires des souches isolées d'infection tardive. Le sérotype III prédomine largement dans 73,5% des cas (n= 10). Suivaient le sérotype Ia (20% des cas, n= 3) et le sérotype IV (6,7% des cas, n=1).

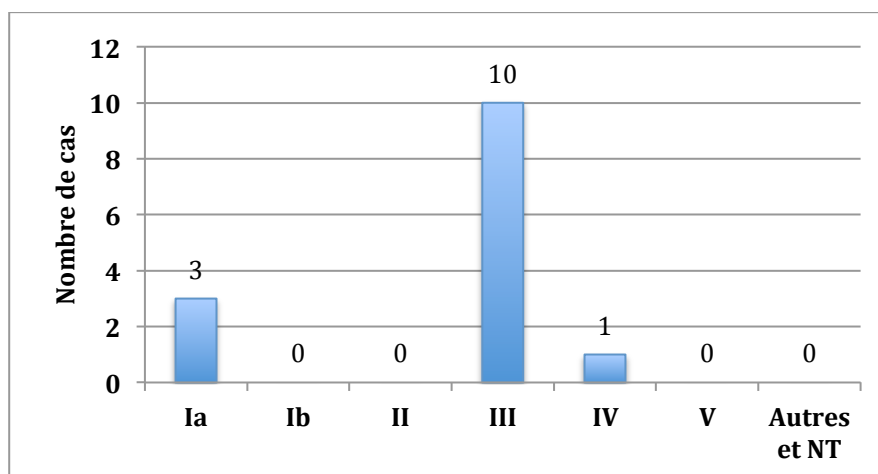


Figure 4 : Distribution des sérotypes capsulaires de GBS isolés d'infection néonatale tardive (LOD) en 2012

6.2.3 Infections fœtales (mort in utero, fausse couche)

En 2012, une souche de GBS isolée d'un cas de chorioamniotite avec mort fœtale à 26 semaines de grossesse a été caractérisée ainsi qu'une souche provenant d'un autre cas de mort *in utero* à 26 semaines (sans notion de chorioamniotite). Une souche isolée dans le contexte d'une fausse couche à 22 semaines de grossesse a également été adressée au CNR GBS.

Même si ces cas sont rares, il est important de signaler au CNR, toute fausse couche ou mort *in utero* pouvant être mis en relation avec une infection à GBS. En effet la future vaccination

pourrait prévenir ces cas et le suivi de leur incidence pourrait être un paramètre d'efficacité vaccinale à mesurer.

6.3 Souches isolées chez la femme dans un contexte obstétrical

En 2012, les souches d'un cas de bactériémie durant la grossesse et d'un cas de bactériémie *post partum* (rétention placentaire) ont été expertisées ainsi que 4 souches de GBS isolées à partir de placentas infectés et une souche à partir de sang de cordon. Parmi les sérotypes retrouvés pour les GBS impliqués dans ce type d'infections, les sérotypes V et Ia ont été retrouvés à 2 reprises et les sérotypes II, III chacun une fois. Une souche isolée dans ce contexte reste non typable.

6.4 Souches de GBS isolées d'infections invasives de l'adulte

En 2012, le CNR GBS a analysé 111 souches de GBS responsables d'infection invasive chez l'adulte en dehors d'un contexte de grossesse.

Le tableau ci-après représente la distribution des manifestations cliniques des infections invasives associées aux GBS isolés principalement d'hémoculture.

Manifestations cliniques	Nombre (%) de cas en 2012 (N = 111)
Bactériémies isolées	51 (46,08)
Infections localisées (avec ou sans bactériémie) :	
- Peau/ tissus mous/origine ostéo-articulaire	18 (16,3)
<i>Ostéite/ostéomyélite</i>	3 (2,7)
<i>Arthrite septique</i>	2 (1,8)
<i>Infections peau et tissus mous (érysipèle, cellulite)</i>	10 (9)
<i>Autre (origine ostéo-articulaire)</i>	3(2,7)
- Infections respiratoires	5 (4,5)
- Méningite	1(0,9)
- Infection voies urinaires	2 (1,8)
-Endocardite	2 (1,8)
- Autres	2 (1,8)
-Non spécifiées	25 (22,52)

Tableau : Distribution des manifestations cliniques des infections à GBS rencontrées chez l'adulte en dehors d'un contexte de grossesse, en 2012.

Le nombre important de diagnostics/manifestations cliniques non spécifié est de 22,5%. Ce chiffre reflète l'importance du remplissage du formulaire de demande mis à la disposition par le CNR et disponible sur simple demande à l'ISP ou au CNR GBS ou directement en ligne sur le site de l'ISP.

6.4.1 Age et sexe des patients présentant une infection invasive à GBS

En 2012, le groupe des 50-70 ans était le plus affecté par ces infections (voir figure 5).

Parmi les adultes, 32,8 % présentent des facteurs prédisposant tels que notamment une immunodépression, un cancer, une cirrhose, un diabète, une insuffisance rénale.

Le ratio Homme /Femme était de 1,31.

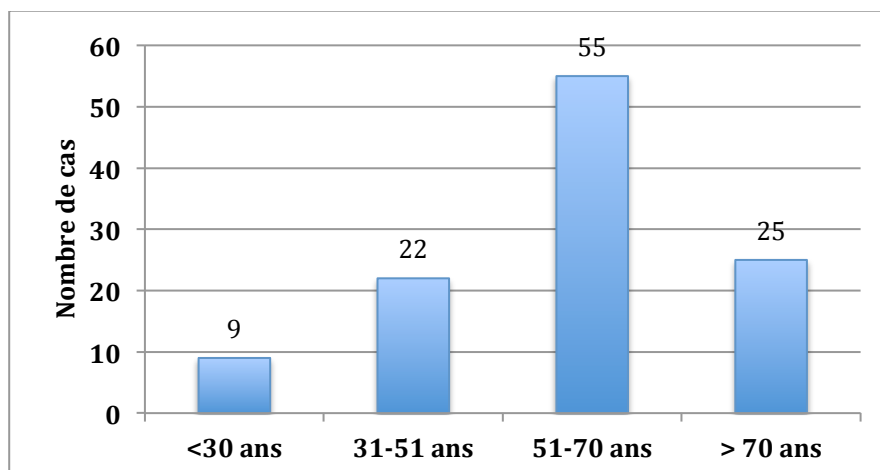


Figure 5 : Distribution du nombre de cas d'infection invasive à GBS chez l'adulte en fonction de l'âge.

6.4.2 Distribution des sérotypes de GBS responsables d'infection invasive chez l'adulte

La distribution des sérotypes des GBS responsables d'infection chez l'adulte est très différente de celles rencontrées dans les EOD et LOD chez les nouveaux nés. En 2012, comme le montre le **figure 6**, le sérotype V prédomine avec 22,52% des cas (n=25). Il est suivi par les sérotypes II 18,34% des cas (n=21), la 18,01 % (n=20), III 16,39% (n=18), Ib avec 15,3% des cas (n=17), IV 5,4% des cas (n=6). Les sérotypes IX et VI représentent respectivement 1,4% et 0,8% des cas (n=2 et n=1). Après analyse phénotypique et par biologie moléculaire, 1 souche est restée non typable.

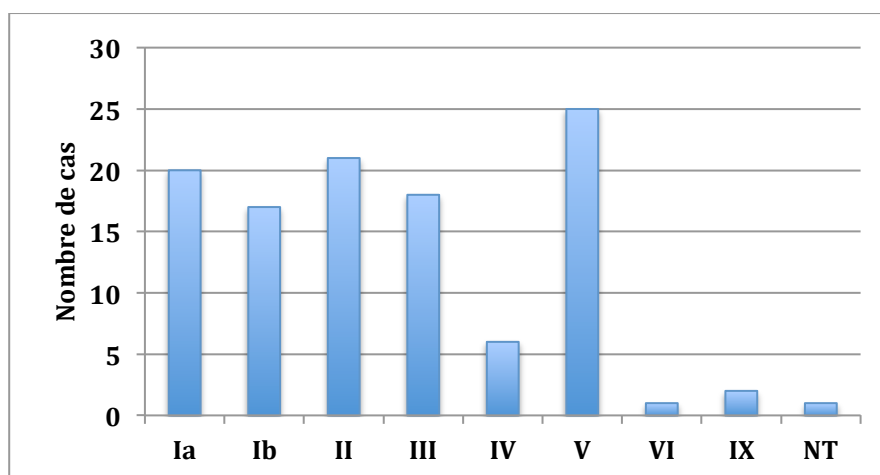


Figure 6 : Distribution des sérotypes capsulaires de 111 GBS isolés d'infections invasives chez l'adulte en 2012.

La figure 7 compare les distributions des sérotypes des GBS responsables d'infections invasives par groupe d'âge. La distribution des sérotypes de souches isolées de prélèvements vagino-rectaux chez la femme enceinte en Belgique est assez comparable à la distribution des sérotypes rencontrés dans les infections invasives chez l'adulte. Cette figure montre clairement la prédominance du sérotype III dans les infections néonatales tardives (LOD) alors qu'en 2012 le sérotype prédominant dans les infections néonatales précoces était le Ia. Les sérotypes VI à IX sont très peu représentés en Belgique.

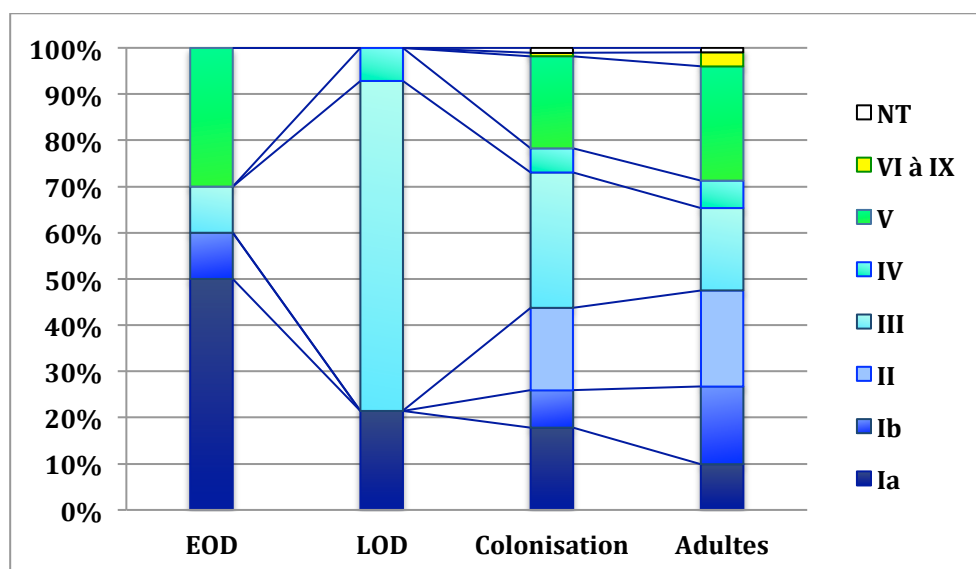


Figure 7: Répartition des sérotypes capsulaires de GBS responsables d'infections invasives (par groupe d'âge) et de colonisation génito-rectale isolées en 2012.

6.5 Surveillance de la résistance aux agents antimicrobiens

Plusieurs techniques ont été utilisées en combinaison pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des agents antimicrobiens et caractériser les mécanismes de résistance au groupe Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS).

Les déterminations de CMI (pénicilline, ampicilline, céfazoline, céfotaxime, érythromycine, clindamycine, lévofloxacine, moxifloxacine, télythromycine et tétracycline) sont obtenues par une méthode en microdilution Sensititre utilisant des microplaques dont la composition est spécifique pour le CNR GBS. Alternativement et ponctuellement la méthode Etest en diffusion en agar est utilisée. Les critères d'interprétation utilisés sont ceux de l'EUCAST.

La détermination du phénotype de résistance MLS est obtenue par un test de double diffusion (disques ou Etests) en agar, le Dtest. Toutes les souches présentant une résistance à au moins un des agents du groupe MLS sont ensuite analysées par PCR pour mettre en évidence et identifier les gènes de résistance.

6.5.1 Pénicilline et autres β -lactames

En 2012, toutes les souches expertisées par le CNR GBS, comme toutes souches testées depuis 1995, restent bien sensibles à la pénicilline et autres β -lactames. La pénicilline est toujours l'antibiotique de référence pour le traitement et la prophylaxie des infections à GBS. Néanmoins quelques souches de sensibilité réduite à la pénicilline G ont été décrites initialement au Japon et puis aux Etats-Unis notamment. Afin d'identifier ces souches rapidement, le CLSI et l'EUCAST recommandent de toujours répéter le test de sensibilité d'une souche qui apparaîtrait non sensible et de **toujours faire confirmer ce résultat par un laboratoire de référence.**

En routine clinique, la détermination de la sensibilité à la pénicilline permet d'inférer la sensibilité aux autres β -lactames y compris les céphalosporines et carbapénèmes.

6.5.2 Macrolide et clindamycine

En 2012, l'incidence élevée de la résistance des GBS à l'érythromycine (26%) et clindamycine (24,5%) est confirmée. Comparativement aux années antérieures, comme illustré par la figure 8, ces taux de résistance à l'érythromycine et à la clindamycine sont en légère diminution mais ils restent importants et supérieurs aux taux enregistrés avant les années 2000. Cette résistance est presque comparable pour les souches isolées d'infections invasives chez l'adulte ou chez le nouveau-né avec toujours une incidence plus élevée pour les souches isolées chez l'adulte.

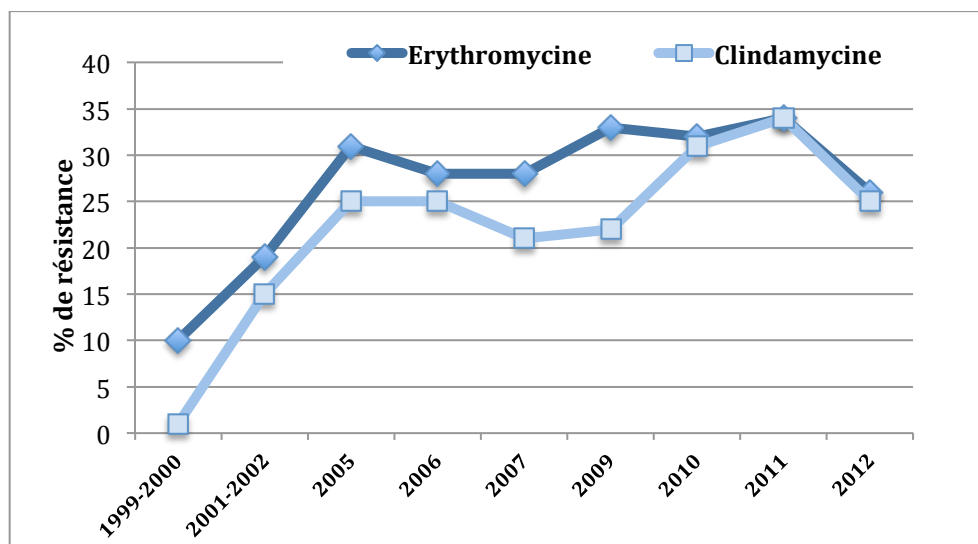


Figure 8 : Evolution de l'incidence de la résistance des GBS à l'érythromycine et à la clindamycine de 1999 à 2012

L'incidence de la résistance à l'érythromycine n'est pas distribuée de manière homogène dans les différents sérotypes (voir figure 9). Cette incidence est la plus élevée dans les souches de GBS de sérotypes IV et V, 43 et 50 % respectivement.

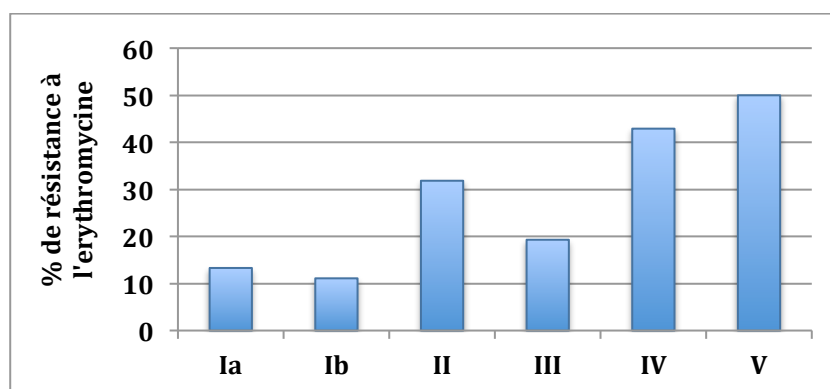


Figure 9 : Incidence de la résistance (%) des GBS à l'érythromycine au sein des différents sérotypes.

La plupart des souches démontrent un phénotype MLS c'est-à-dire présentant une résistance croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines. On distingue le phénotype MLS constitutif (souches résistantes à la fois à l'érythromycine et à la clindamycine, cMLS) et le phénotype MLS inducible (souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine uniquement détectée in vitro en présence d'érythromycine, iMLS), respectivement dans 64,93% et 27,02% des souches de GBS résistantes à l'érythromycine. Le phénotype M représente une minorité des souches et caractérise les souches résistantes isolément à l'érythromycine et sensibles à la clindamycine. En 2012, un nouveau phénotype

déjà rencontré en Asie et Nouvelle Zélande (Malbruny et al., 2004) a été retrouvé au sein des souches belges. Il s'agit du phénotype L caractérisé par une résistance aux lincosamides qui ne s'accompagne pas d'une résistance aux macrolides. La caractérisation des gènes codant pour ces mécanismes de résistance sera présentée dans le rapport d'activités de 2013.

La distribution des phénotypes de résistance des souches de GBS isolées de cas d'infection invasive de l'adulte est présentée dans la **figure 10**.

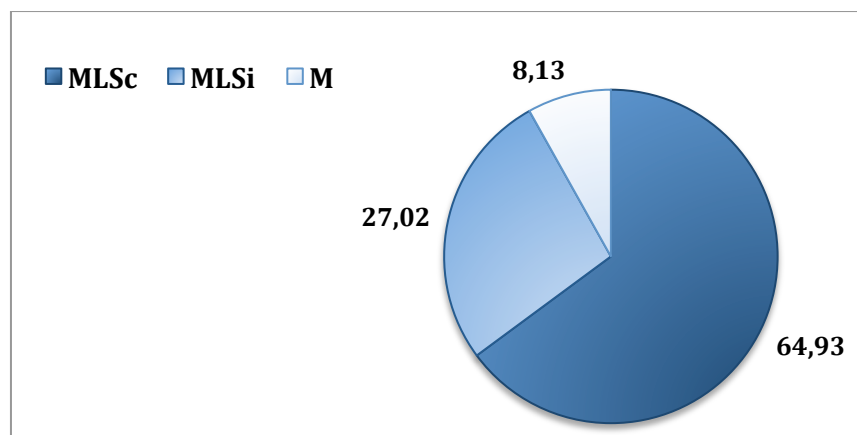


Figure 10: Répartition (en %) des phénotypes de résistance aux macrolides-lincosamides des souches de GBS isolées d'infection invasive de l'adulte.

6.5.3 Fluoroquinolones

En 2012, l'incidence de la résistance reste faible avec 2,02% pour la lévofloxacine et 1,35% pour la moxifloxacine. Ces souches sont d'origine adulte. Les CMI maximum sont > à 32mg/L. Une souche présente un profil « intermédiaire » pour la lévofloxacine avec une CMI de 2mg/L. Une attention particulière sera accordée au suivi et à la caractérisation de cette résistance.

6.5.4 Tétracycline

Comme pour les souches étudiées par le CNR GBS depuis 1995, l'incidence de la résistance à la tétracycline en 2012 est élevée : 87,7% de souches y sont résistantes.

Cette résistance est depuis longtemps considérée comme une caractéristique des souches de GBS d'origine humaine.

6.6 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

- **Participation au réseau européen DEVANI** (Design of a vaccine to immunize neonates against GBS infections through a durable maternal immune response)
- **Participation à un projet de collaboration de surveillance au Nicaragua**, Université de Leon
 - Pierrette Melin : Université de Liège, CNR GBS
 - Teresa Aleman : Université de Leon, microbiologie
- **Participation à un projet de collaboration de surveillance en Uruguay**, Université de Montevideo
 - Pierrette Melin : Université de Liège, CNR GBS
 - Grisel Rodriguez Cuns: Hospital de Clinicas, Montevideo, microbiologie

7 Activités de Conseil, d'information, de formation

7.1 Activité auprès des autorités publiques

- **Conseil Supérieur de la Santé** : Présidence du groupe « Recommandations pour la prévention des infections périnatales à Streptocoques du groupe B »

7.2 Activités auprès des professionnels

- Conférences à de nombreuses réunions régionales, nationales et internationales : Formations continuées, Glem, séminaires, groupes de travail, congrès

7.3 Activité d'enseignement

L'épidémiologie, la physiopathologie, les méthodes de diagnostic, le traitement et les stratégies de prévention des infections à GBS sont enseignés dans différents programmes :

- Dans le cadre de l'enseignement de la microbiologie médicale en Bac3 médecine, Université de Liège
- Dans le cadre de l'enseignement de complément en microbiologie en Master 2 Sciences biomédicales option biologie clinique, Université de Liège
- Dans le cadre de l'enseignement de la microbiologie clinique aux assistants en spécialité Biologie clinique, Université de Liège
- Dans le cadre du certificat interuniversitaire en Infectiologie et microbiologie clinique, Université Libre de Bruxelles, Université Catholique de Louvain et Université de Liège

8 Recherche, communication et publication

8.1 Recherche

Nos principaux objectifs sont en relation directe avec une surveillance épidémiologique des infections invasives et de la colonisation, le développement de techniques en vue d'optimiser les méthodes de dépistage de colonisation, l'évaluation de stratégies de prévention, et en relation avec les caractéristiques bactériennes et de l'hôte jouant un rôle dans la colonisation.

- Pour les **aspects épidémiologiques au niveau européen**, les collaborateurs principaux restent les membres du **consortium DEVANI** :
 - Berner R, Allemagne; Kunze M, Allemagne; Hufnagel M, Allemagne; Decheva A, Bulgarie ; Killian M, Danemark; Skov Sorensen U, Danemark; Rosa-Fraile M, Espagne; Rodriguez-Granger J, Espagne; Orefici G, Italie; Baldassarri L, Italie; Creti Roberta Italie; Telford J, Italie; Margarit Y Ros I, Italy; Krizova P, République Tchèque; Efstratiou A, UK.
- Le **développement d'une nouvelle technique rapide de détection des GBS** fait l'objet d'un projet de recherche subsidié par la Région Wallonne : **projet RAIDGBS**
 - Collaborateurs principaux : B.Joris, Unité de Génétique et Physiologie Bactérienne, Centre d'Ingénierie des protéines, Université de Liège ; E De Pauw, Laboratoire de spectrométrie de masse, Université de Liège ; Robert Basseur, Biophysique moléculaire numérique, Université de Liège; Thierry Leclipteux, Coris BioConcept, Gembloux.

8.2 Publications et communications (2011-2012)

8.2.1 Publications

- **Melin, P.** Neonatal Group B Streptococcal Disease: From Pathogenesis to Preventive strategies. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Sep;17(9):1294-303. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03576.x. Epub 2011 Jun 14. Review.
- Afshar B, Broughton K, Creti R, Decheva A, Hufnagel M, Kriz P, Lambertsen L, Lovgren M, **Melin P**, Orefici G, Poyart C, Radtke A, Rodriguez-Granger J, Sørensen UB, Telford J, Valinsky L, Zachariadou L; Members of the DEVANI Study Group, Efstratiou A. [International external quality assurance for laboratory identification and typing of Streptococcus agalactiae \(Group B streptococci\)](#). *J Clin Microbiol.* 2011 Apr;49(4):1475-82. doi: 10.1128/JCM.02365-10. Epub 2011 Feb 16.
- Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, **Melin P**, Decheva A, Orefici G, Poyart C, Telford J, Efstratiou A, Killian M, Krizova P, Baldassarri L, Spellerberg B, Puertas A, Rosa-Fraile M. [Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project.](#) *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep;31(9):2097-104. Review.
- Yao, K., Poulsen, K., Maione, D., Rinaudo, D., Baldassarri, L., Telford, J., Skov Sørensen, U. B., Members of the DEVANI Study Group, Kilian, M., & **Melin, P.** (Other coll.). [Capsular Gene Typing of Streptococcus agalactiae Compared to Serotyping by Latex Agglutination.](#) *Journal of Clinical Microbiology, 2012 51(2), 503-507.*
- Independent Belgian/Luxembourg Working Party on Antimicrobial Therapy., **Melin P.**, Arendt, V., Cartuyvels, R., Delforge, M.-L., De Waele, J., Delaere, B., Fripiat, F., Hites, M., Ieven, G., Malfroot, A., Konopnicki, D., Pierard, D., Reynders, M., Rossi, C., Tuerlinckx, D., Van Eldere, J., Verhaegen, J., & Vogelaers, D. [Tables 1-I, 3-O and 4-A. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 23rd edition of the Belgian/Luxembourg Version 2012-2013 \(Adapted for use by the medical profession in Belgium and Luxembourg by the independent Belgian/Luxembourg Working Party on Antimicrobial Therapy \(Distributed under license by the Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique SBIMC/BVIKM, pp. 1-500\). Sperryville, USA: Jeb C. Sanford - Antimicrobial therapy Inc](#)

8.2.2 Conférences sur invitation de P.Melin

- [GBS colonization and screening in pregnancy: how does it work in Europe ?](#) An update on diagnosis, management and treatment of neonatal group B streptococcal infections, Rome, Italie (2011)
- [Perinatal group B streptococcal infections: A European perspective.](#) Siemens academy 2011
- [Group B streptococci, a European perspective with results of the DEVANI project .group.](#) *27th Annual Meeting "Diagnostic et surveillance des maladies infectieuses".* Bruxelles, Belgique: ISP (2011)
- [GBS and the neonate : prevention strategies.](#) *30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (2012)*
- [GBS epidemiology & Vaccine need in developed countries.](#) Prevention of perinatal Group B streptococcal disease through maternal immunization, Siena, Italy (2012).
- [Prevention for GBS perinatal disease: Which improvements for GBS screening? Evaluation of a loop mediated isothermal amplification \(LAMP\) assay for the detection of group B streptococci.](#) Meridian Bioscience sessions presented by Microbiology Experts, Bruxelles, Belgium (2012)
- [GBS Screening in Belgium: current and future guidelines.](#) Impact of Rapid and Easy-to-Use Molecular Diagnostics on Health Care Clinical and Economical, on Workflow (In the Lab) and Patient Pathway, Antwerpen, Belgium (2012)
- [Perinatal infections – The GBS successful practices in prevention.](#) « Laboratory Testing in Pregnant Women and Children » Symposium BVKB-SBBC Belgian Society for Clinical Biology, Gent, Belgium (2012).

8.2.3 Communication à des congrès

- Imperi, M., Rinaudo, D., Creti, R., Pataracchia, M., Rosini, R., Nuccitelli, A., Kriz, P., Kilian, M., Hufnagel, M., Efstratiou, A., de la Rosa, M., **Melin, P.**, Detcheva, A., Baldassarri, L., & Maione, D. [Pili genes pattern in Group B streptococci from newborn infections and pregnant women in Europe \(DEVANI Project\).](#) Poster session presented at Lancefield 2011, XVIIIth LISSSD, Palerme, Italie.
- **Melin, P.**, Berner, R., Afshar, B., Baldassarri, L., Detcheva, A., de la Rosa, M., Kunze M, Kriz, P., Orefici, G., Efstratiou, A., Hufnagel, M., Kilian, M Seidel, L., Telford, J. on behalf of the DEVANI Consortium Team. [Neonatal invasive group B streptococcal infections in Europe.](#) Poster session presented at XVIIIth

Lancefield symposium (LISSSD 2011), Palerme, Italie.

- **Descy, J., Ackermans, Y., Boreux, R., Meex, C., Rémont, L., Rodriguez Cuns, G., & Melin, P.** (2012). Phenotypical and genotypical surveillance of macrolide and lincosamide resistance in group B streptococcus in Belgium. *Program and Abstract of the 52nd Intersciences Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, USA: ASM.
- **Dodemont M, Vanhouteghem K, Sarlet G, Descy J, Sacheli R, Meex C, Van Den Abeele AM, Melin P.** Evaluation of a loop mediated isothermal amplification (LAMP^o) assay for the detection of group B streptococci Symposium BVKB-SBBC Belgian Society for Clinical Biology (2012).