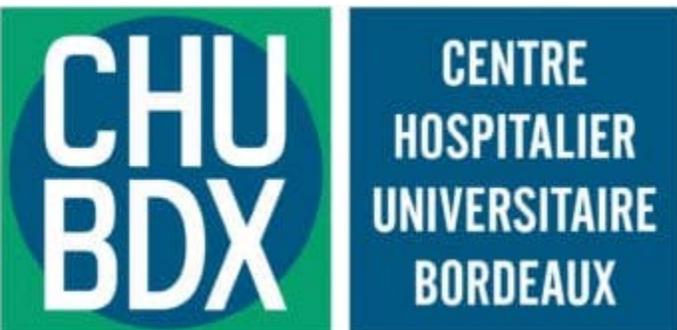




2024

Infections graves à Streptocoque A



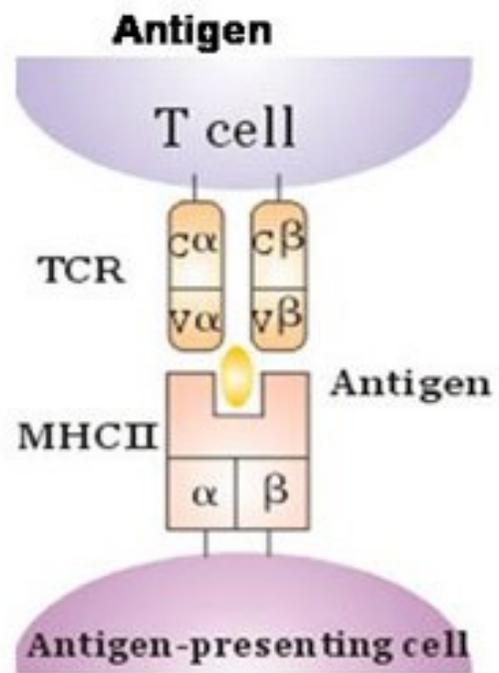
Pr Alexandre Boyer. Médecine Intensive
Réanimation

alexandre.boyer@chu-bordeaux.fr

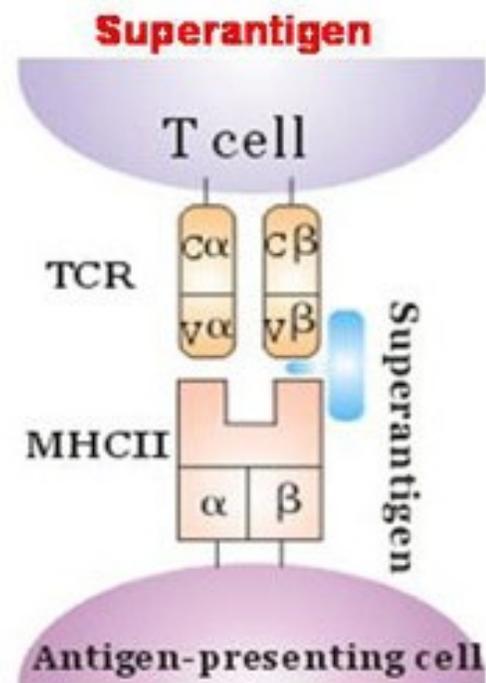
université
de BORDEAUX

Je n'ai aucun lien d'intérêt
avec les industries de santé

Le streptocoque A
une bactérie effroyablement
bien armée !



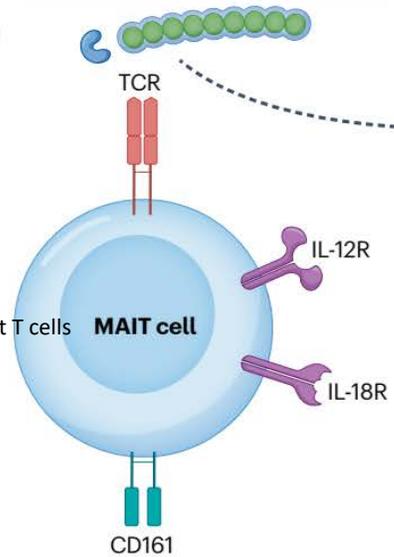
Clonal activation



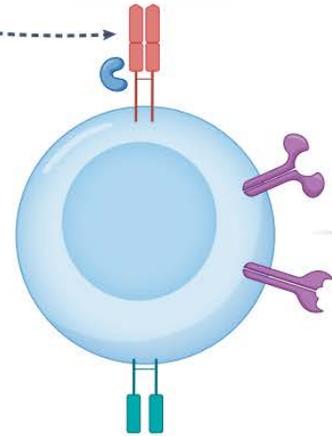
Polyclonal activation

GAS expressing SpeA, SpeJ, SpeC

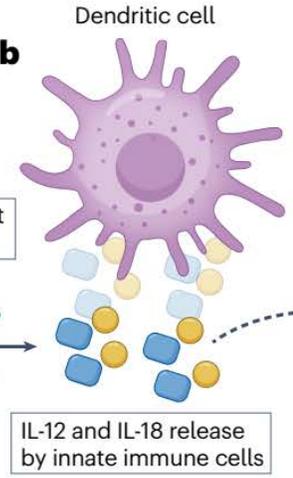
a



Superantigen

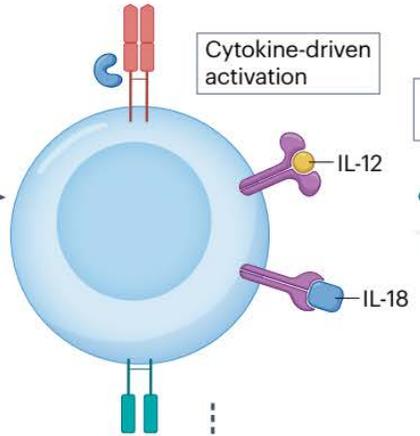


b



Cytokine-driven activation

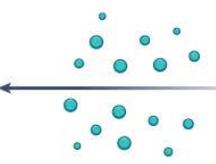
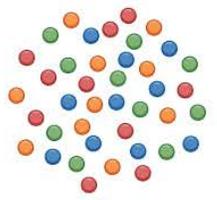
IFN γ dominant response



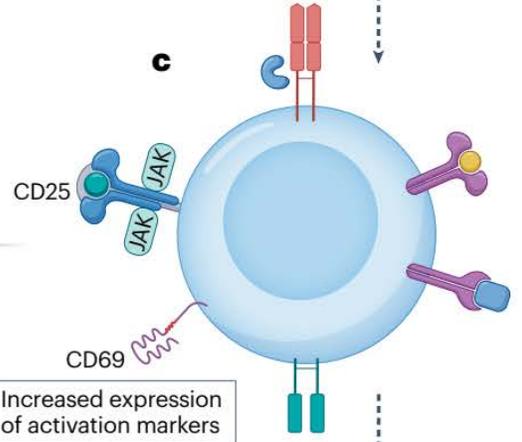
STSS cytokine storm

IFN γ , TNF, IL-2 drive inflammation during ARF and pharyngitis

IFN γ dominant response

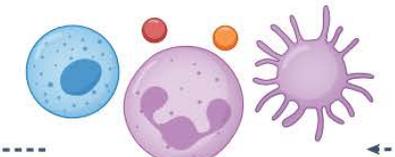


c



d

MAIT cell signals drive cytokine production by innate immune cells



Production of IL-1 β and LT α by other cells is enhanced by MAIT cells

Les infections invasives à Streptocoque du groupe A (iGAS)

TSS

Infections cutanées graves

WHO; 2005: 18 millions de cas, 500000 morts

Gram-positive toxic shock syndromes

Emma Lappin, Andrew J Ferguson

Lancet Infect Dis 2009

Tableau grippal et myalgies
Pas toujours de tableau cutané
60% hémoc +

Panel 2: Streptococcal toxic shock syndrome clinical case definition

- 1 Isolation of group A β -haemolytic streptococci:
 - a From a normally sterile site—blood, CSF, peritoneal fluid, tissue biopsy
 - b From a non-sterile site—throat, vagina, sputum
- 2 Clinical signs of severity:
 - a Hypotension—systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg in adults
 - b Two or more of the following signs:
 - i Renal impairment—creatinine > 2 mg/dL (> 177 $\mu\text{mol/L}$)
 - ii Coagulopathy—platelets $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ or disseminated intravascular coagulation
 - iii Hepatic involvement—alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, or total bilirubin twice the upper limit of normal
 - iv Adult respiratory distress syndrome
 - v Generalised, erythematous, macular rash that may desquamate
 - vi Soft-tissue necrosis, including necrotising fasciitis, myositis, or gangrene

Case classification

Probable: case fulfils 1b and 2 (a and b) if no other cause for the illness is found

Definite: case fulfils 1a and 2 (a and b)

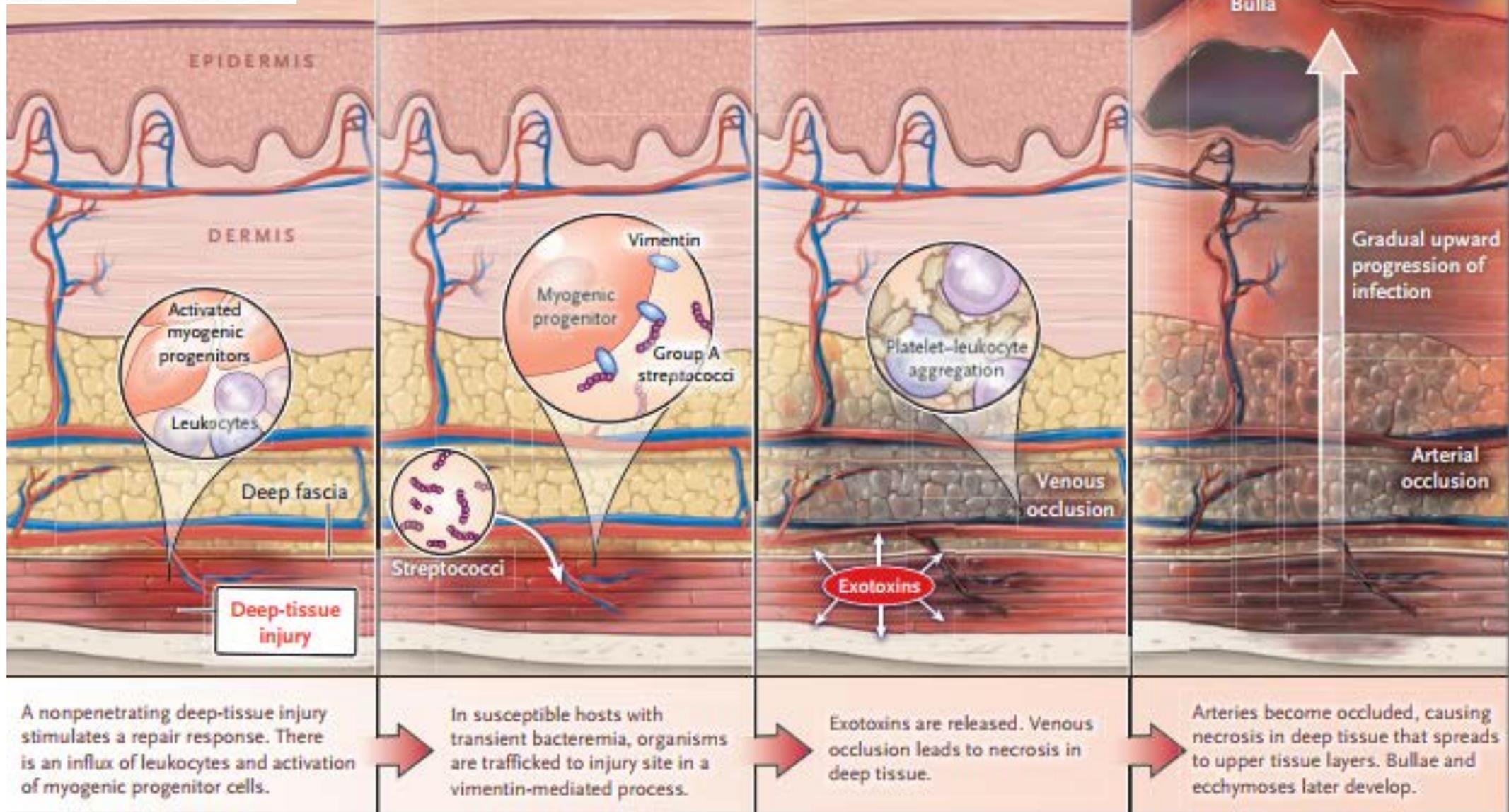


B No Defined Portal of Entry

Necrotizing Soft-Tissue Infections

Dennis L. Stevens, Ph.D., M.D., and Amy E. Bryant, Ph.D.

NEJM 2017



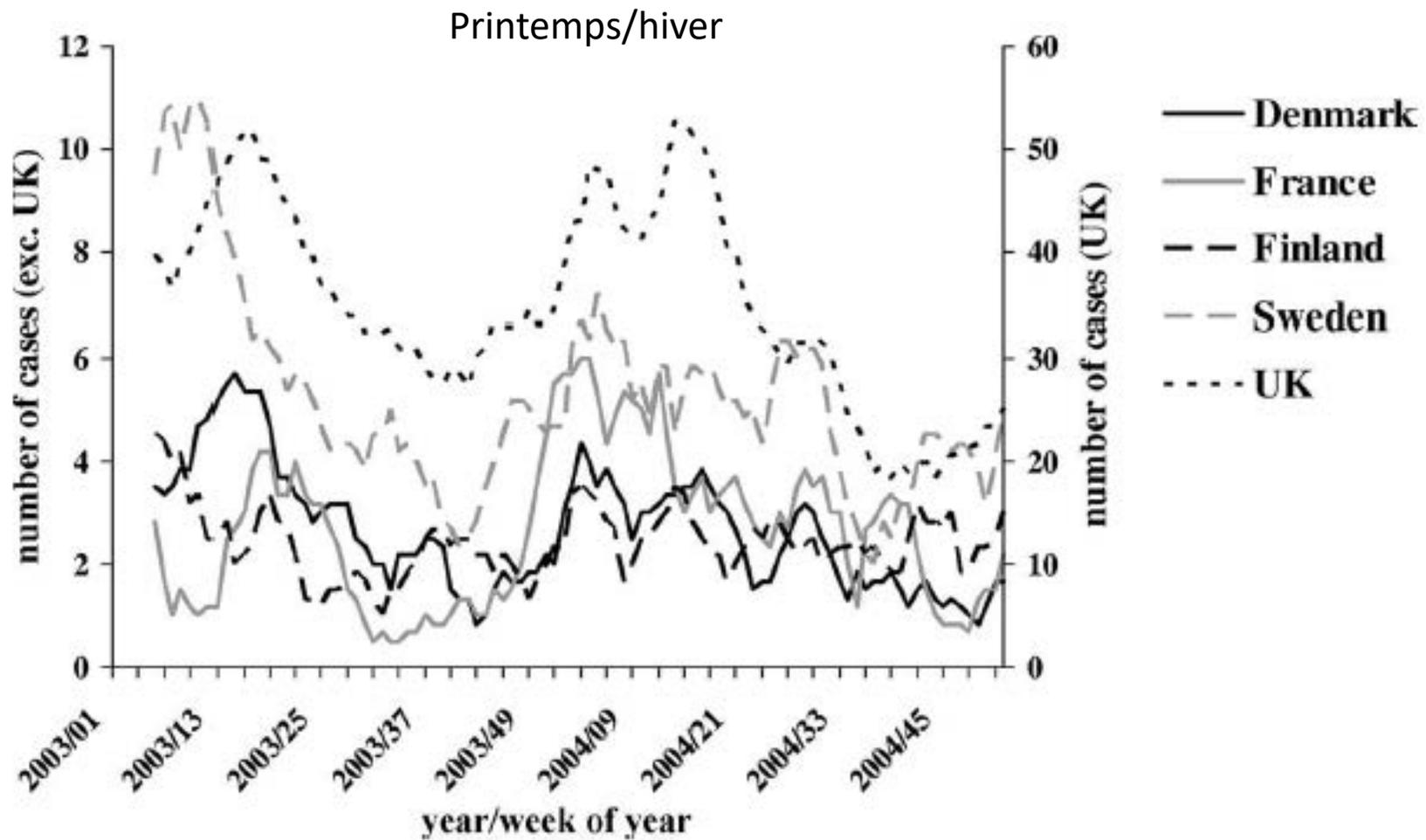


FIG. 3. Seasonal patterns of severe *S. pyogenes* infection by country for 2003 and 2004.

Lamagni et al. J Clin Microb 2008

En France, en Réanimation

Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study)

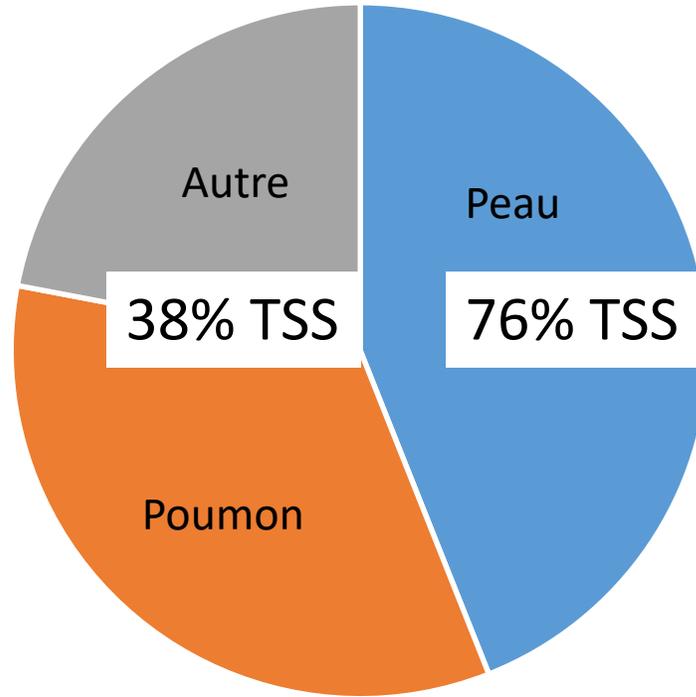


Arthur Orioux^{1*} , Renaud Prevel^{1,2} , Margot Dumery¹, Jean-Baptiste Lascarrou³ , Noémie Zucman⁴, Florian Reizine⁵ , Pierre Fillatre⁶, Charles Detollenaere⁷, Cédric Darreau⁸, Nadiejda Antier⁹, Mélanie Saint-Léger¹⁰, Guillaume Schnell¹¹, Béatrice La Combe¹², Charlotte Guesdon¹³, Franklin Bruna¹⁴, Antoine Guillon¹⁵, Caroline Varillon¹⁶, Olivier Lesieur¹⁷, Hubert Grand¹⁸, Benjamin Bertrand¹⁹, Shidasp Siami²⁰, Pierre Oudeville²¹, Céline Besnard²², Romain Persichini²³, Pierrick Bauduin²⁴, Martial Thyrault²⁵, Mathieu Evrard²⁶, David Schnell²⁷, Johann Auchabie²⁸, Adrien Auvet²⁹, Jean-Philippe Rigaud³⁰, Pascal Beuret³¹, Maxime Leclerc³², Asaël Berger³³, Omar Ben Hadj Salem³⁴, Julien Lorber³⁵, Annabelle Stoclin³⁶, Olivier Guisset¹, Léa Bientz³⁷, Pierre Khan³⁸, Vivien Guillotin¹ , Jean-Claude Lacherade³⁹ and Alexandre Boyer^{1,2} on behalf of ISTRE Group

- Étude **rétrospective multicentrique française** : **37 centres de réanimation/soins intensifs**
- Critères d'**inclusion** :
 - Patients **majeurs avec une iGAS confirmée** (mise en évidence dans un site stérile)
 - Hospitalisation sur une périodes de 6 mois :
 - 1^{er} octobre 2018 au 31 mars 2019 (**avant** COVID-19)
 - 1^{er} octobre 2019 au 31 mars 2020 (**avant** COVID-19)
 - 1^{er} octobre 2022 au 31 mars 2023 (**après** COVID-19)
- **Taux de cas** (*case rate*) : nombre d'infections durant la période d'intérêt pour 100 000 admissions en réanimation

222
patients

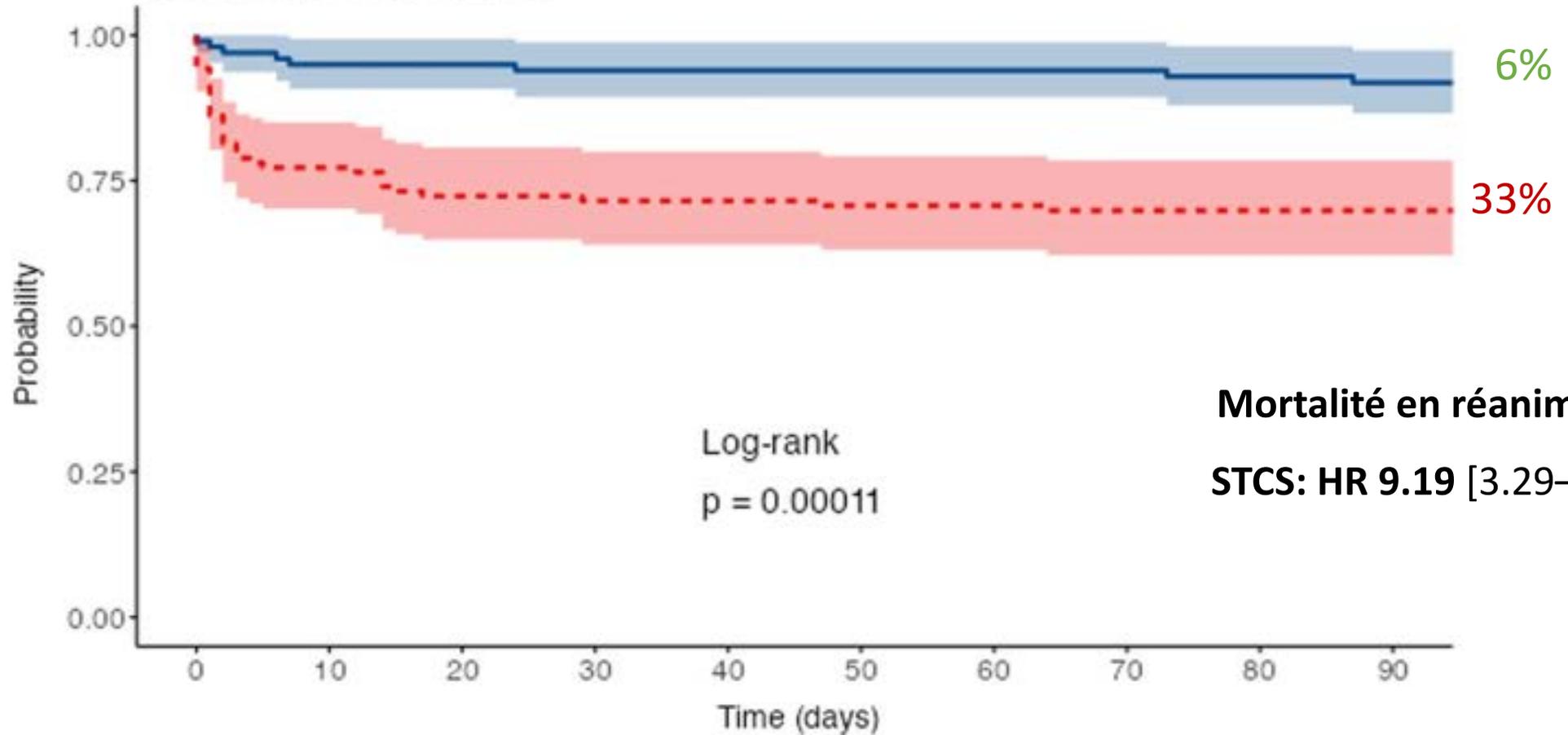
205/100.000 vs 949/100.000 ICU admissions; $p < 0,001$



55% de TSS

plus fréquent période post vs pré covid (61% vs 45%, $p=0,015$)

Survival curves for STSS
Based on Kaplan-Meier estimates



Mortalité en réanimation :
STCS: HR 9.19 [3.29–25.76]

	Number at risk									
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
STSS=0	99	94	94	93	93	93	93	92	86	85
STSS=1	123	95	89	88	88	87	84	81	78	73

Les grandes options thérapeutiques

Table 2 Treatment and outcomes of iGAS infections

	All patients (n = 222)	Before COVID-19 (n = 73)	After COVID-19 (n = 149)	p value
Treatment of iGAS infections				
Time between onset of symptoms and ICU admission (days), median (IQR)	3 (1–4)	2 (1–5)	3 (1–4)	0.438
Time between ICU admission and iGAS infection confirmed (days), median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0.235
Empiric antimicrobial therapy at ICU admission, n (%)	221 (100%)	72 (99%)	149 (100%)	1
Time from ICU admission to effective antimicrobial therapy (days), median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.235
Monotherapy, n (%)	64 (29%)	30 (41%)	34 (23%)	0.005
Double therapy, n (%)	131 (59%)	38 (52%)	93 (62%)	0.140
Triple therapy, n (%)	26 (12%)	5 (7%)	21 (14%)	0.115
Clindamycin use, n (%)	124 (56%)	30 (44%)	94 (63%)	0.001
Linezolid use, n (%)	34 (15%)	6 (6%)	28 (19%)	0.040
Intravenous immunoglobulin use, n (%)	17 (8%)	2 (3%)	15 (10%)	0.054
Surgical source control needed, n (%)	90 (41%)	27 (37%)	63 (42%)	0.450
Time from ICU admission to surgical source control (days), median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0.965

ATB inhibant la synthèse protéique (cible ribosomale) + effet post ATB

- Macrolides

- Clindamycine

Phénotype de résistance de cible ribosomale 23S dit MLS_B

USA 2011 → 2019

Macrolide 12 → 25%

Dalacine 9 → 24%

France 2006-2010 (nationale) → 2015-2022 (Mondor)

Dalacine 5,4% → 3,8%

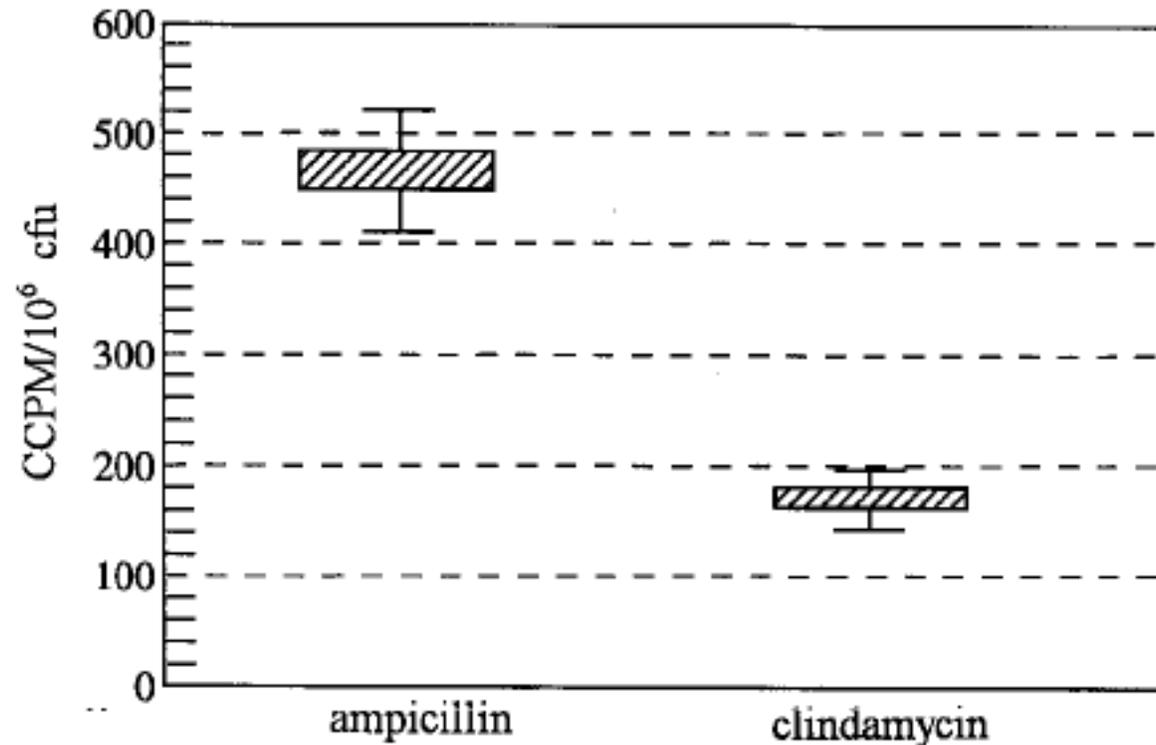
- Linezolid

Comparative effects of clindamycin and ampicillin on superantigenic activity of *Streptococcus pyogenes* 1997

Shiranee Sriskandan, Andrew McKee, Lisa Hall and Jonathan Cohen*



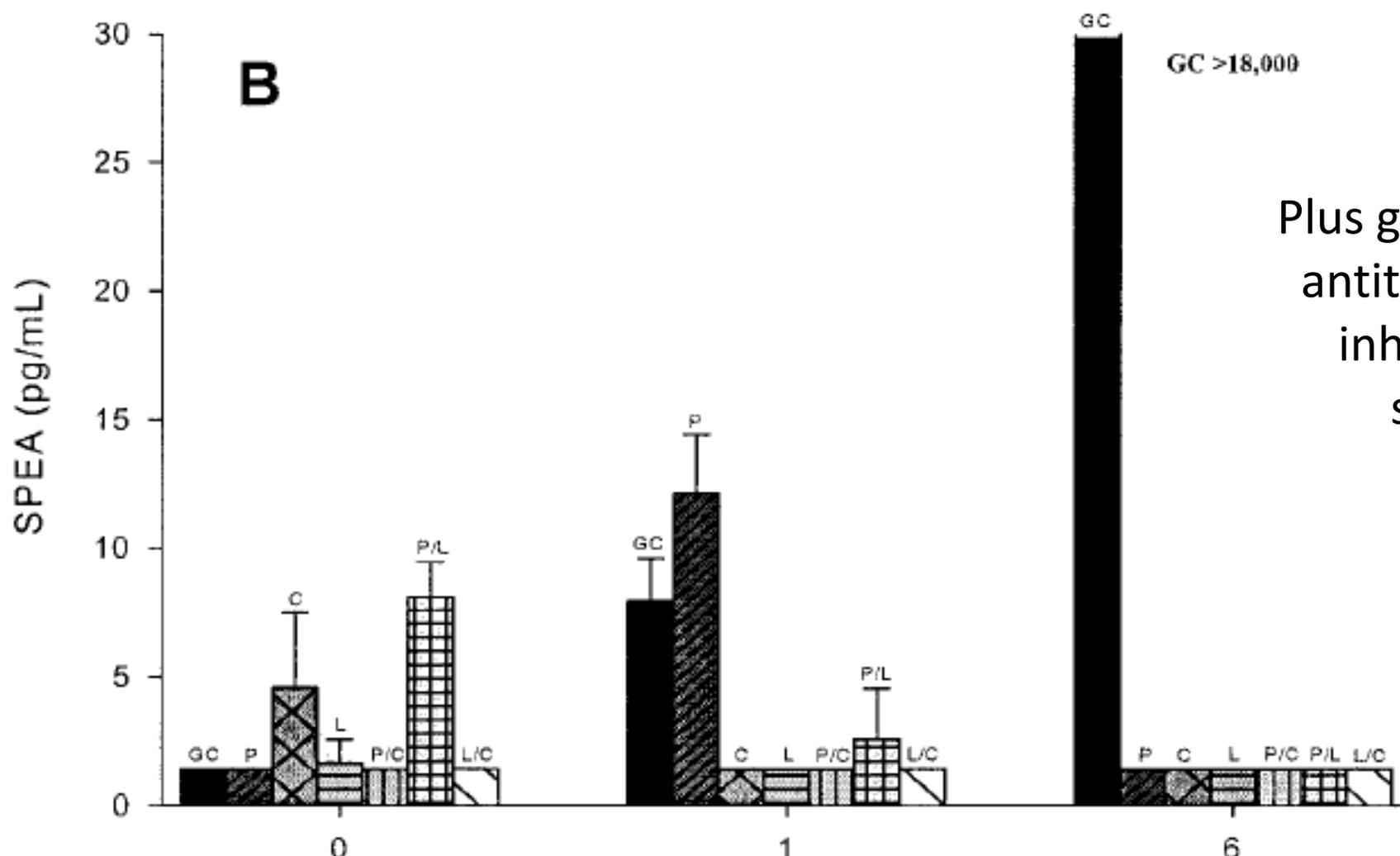
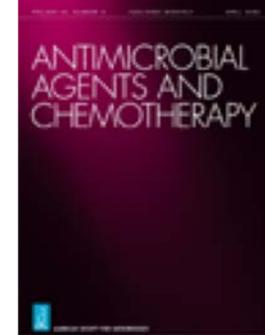
Souche test de Strepto A porteur d'une exotoxine SPE-A étudiée *in vitro* et soumise à des dilutions de 0.5x CMI amox et clinda



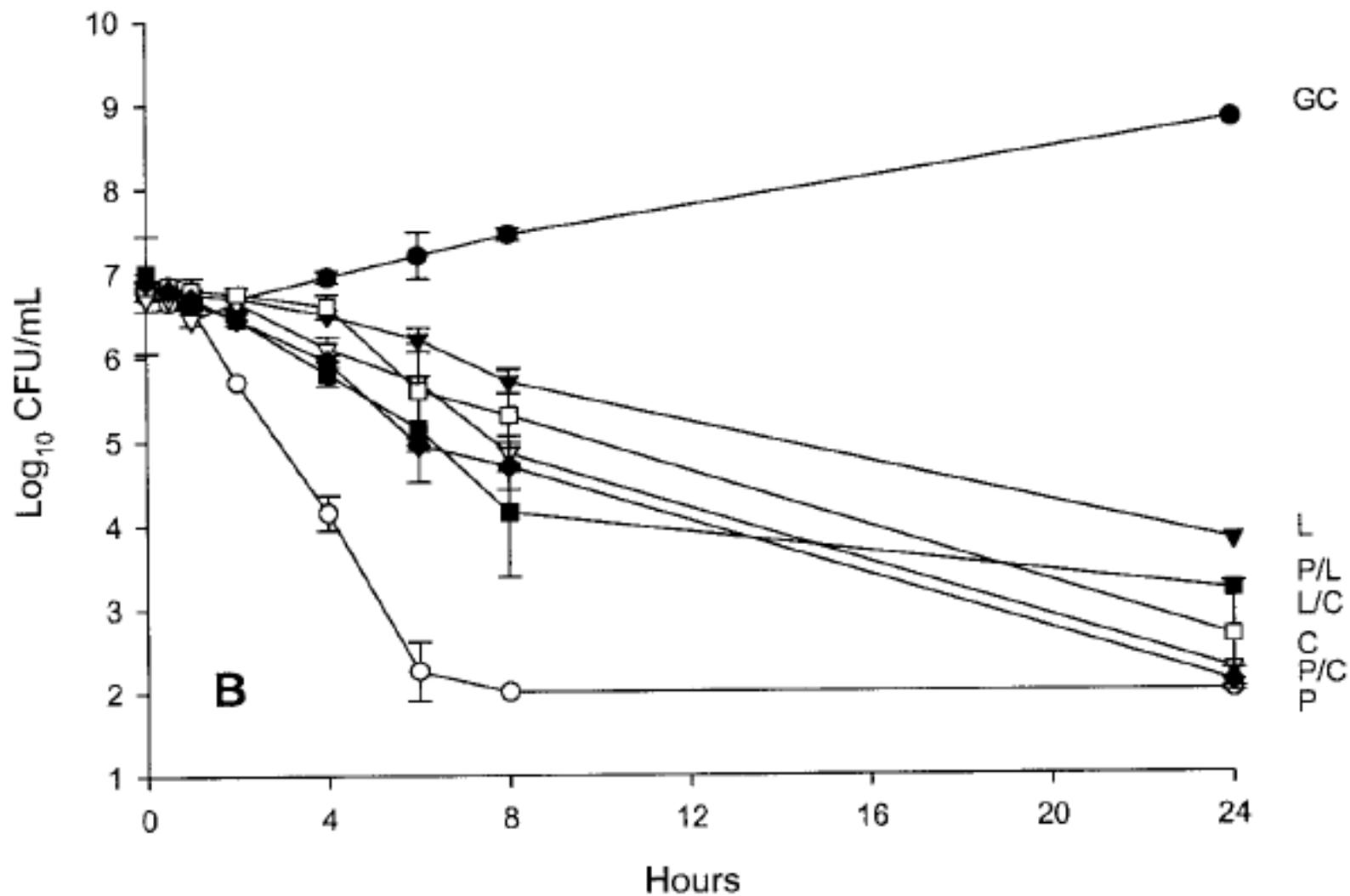
Influences of Linezolid, Penicillin, and Clindamycin, Alone and in Combination, on Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A Release

2003

Elizabeth A. Coyle,^{1,2} Raymond Cha,¹ and Michael J. Rybak^{1,3*}



mais plus grande activité antibactérienne de Peni G



BMJ Open Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis

2022

Jessica J Bartoszko ¹, Zeyad Elias,² Paulina Rudziak,³ Carson K L Lo ⁴,
Lehana Thabane ^{1,5}, Dominik Mertz ^{1,4}, Mark Loeb^{1,6}

Prognostic factor	No of patients (studies)	OR (95% CI)	Absolute effect estimates		GRADE: certainty of the evidence
			Risk without prognostic factor	Risk with prognostic factor	
Mortality					
Clindamycin versus no clindamycin antibiotic	144 (4)	0.14 (0.06 to 0.37)*	800 per 1000 -441 (-606 to -203)	359 per 1000	Low Due to serious risk of bias and imprecision

2024

Adjunctive linezolid versus clindamycin for toxin inhibition in β -lactam-treated patients with invasive group A streptococcal infections in 195 US hospitals from 2016 to 2021: a retrospective cohort study with target trial emulation

Ahmed Babiker, Sarah Warner*, Xiaobai Li, Emad A Chishti, Eltaib Saad, Bruce J Swihart, John P Dekker, Morgan Walker, Alexander Lawandi, Sameer S Kadri, for the NIH-Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative*

USA
Data base 2016-2021

Severe IGAS ≈ 10%
TSS ≈ 8%

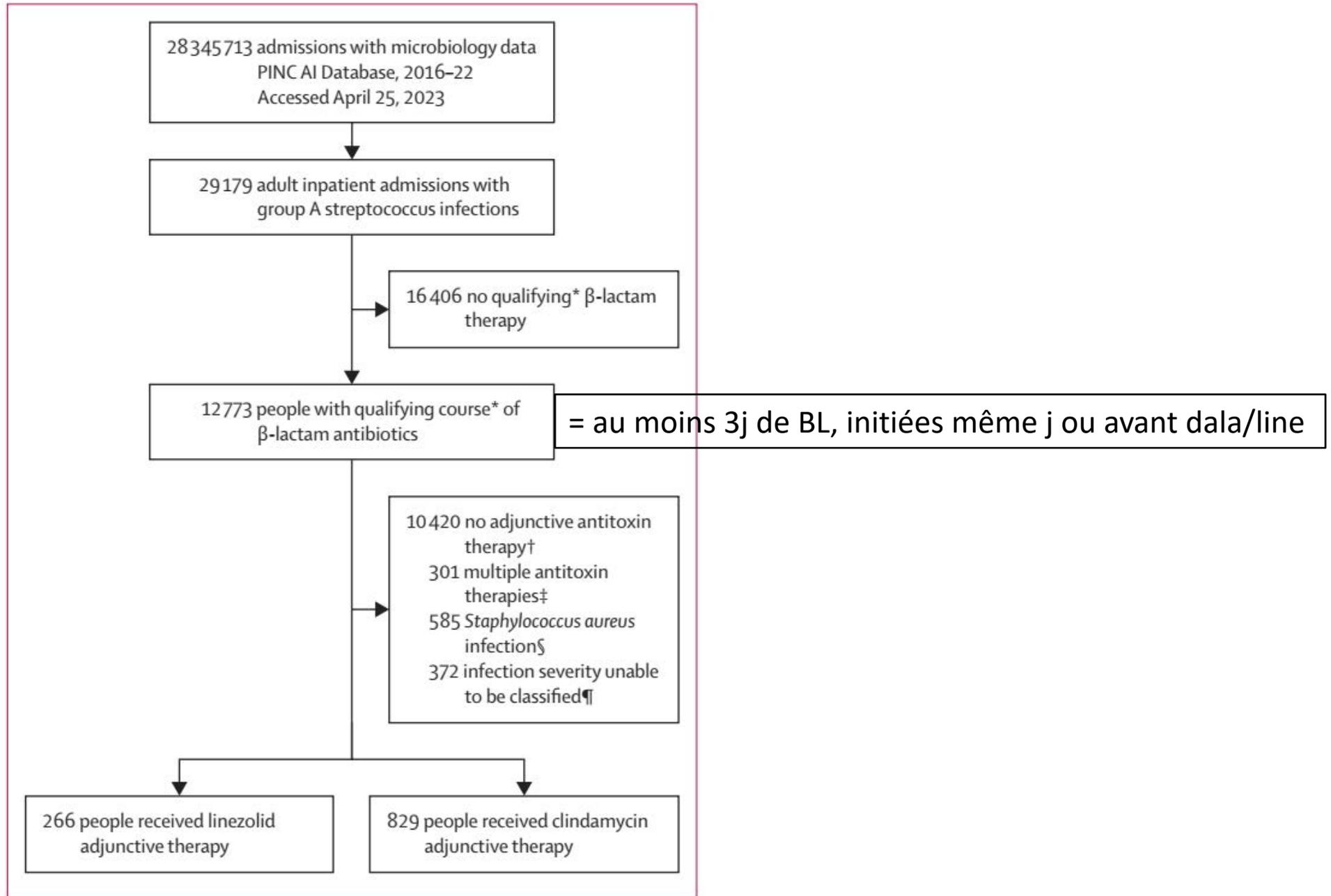
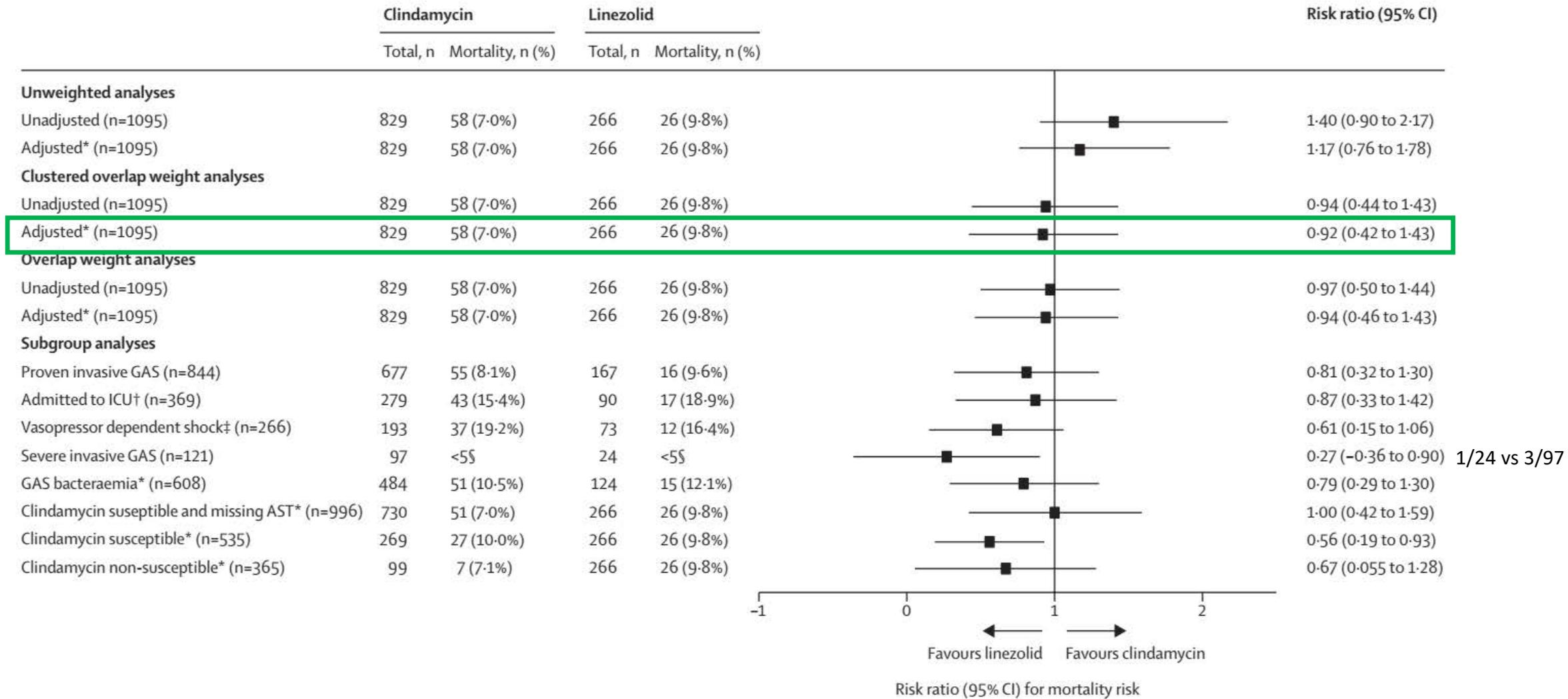


Figure 1: Study profile

Analyse ajustée sur score de propension en IPTW, multiples analyses de Se, prise en compte du biais de temps immortel



Ig IV

Réponse Ac insuffisante anti SST1 (TSS staph) et anti superAg (TSS strepto) associée à mauvais pc ou récurrence

Donc utilité de bloquer directement activation T due à superAg par formation complexe Ag-Ac

effets indirects tels que la neutralisation des superAg au sein de réseau d'anticorps anti-idiotypes ou la neutralisation des récepteurs au niveau des cellules T.

Une étude cas témoin canadienne, n= 21 cas et 32 témoins
Effet des Ig sur le taux de survie : OR 5.5 [0.98-30]; p=0.03)

Kaul et al; CID 1999;28:800-7

Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Darrenberg, 2003



Table 3. Primary and secondary end points of a study assessing the efficacy of administration of high-dose intravenous polyspecific IgG.

End point	All included patients		Patients with GAS only	
	IVIG group (n = 10)	Placebo group (n = 11)	IVIG group (n = 8)	Placebo group (n = 10)
Primary: mortality day 28, no. (%) of patients	1 (10)	4 (36)	1 (12.5)	3 (30)
Secondary				
Time to resolution of shock, ^a h				
Mean	88	122	100	122
Median (range)	96 (2–159)	108 (47–294)	108 (2–159)	108 (47–294)
Time to no further progression of NF/cellulitis, h				
Mean	68 ^b	36 ^c	69 ^c	36 ^c
Median (range)	20 (2–168) ^b	24 (19–72) ^c	20 (2–168) ^c	24 (19–72) ^c
Mortality day 180, no. (%) of patients	2 (20)	4 (36)	1 (12.5)	3 (30)

P=0,03

PHRC 2012

**Efficacité des immunoglobulines
humaines normales (IGHN) dans les
chocs toxiques (staphylococciques et
streptococciques) : un essai clinique
randomisé**

IGHN

Promoteur

Hospices Civils de Lyon
3, Quai des célestins

Investigateur Principal

Dr Yves Gillet
Urgences pédiatriques
Hôpital Femme Mère Enfant

Objectif principal : Evaluer l'efficacité d'un traitement par IGHN (Privigen®) sur la mortalité des patients avec choc toxique (*S. aureus* et *S. pyogenes*)

Plan expérimental : essai clinique randomisé en double aveugle à deux groupes parallèles : IGHN *versus* placebo (albumine 4%).

Sous l'hypothèse d'une proportion de mortalité à 30 jours du groupe non traité de 19% et sous l'hypothèse d'une réduction de 12 points due au traitement, la proportion de mortalité du groupe traité est égale à 7%.

Un test unilatéral du Chi2 sur 2 groupes au seuil de 5% aura une puissance de 80% de détecter une différence entre le bras placebo de proportion égale à 0,190 et le bras IGHN de proportion égale à 0,070 (Odds ratio de 0,321) avec 97 sujets par bras.

Critère d'évaluation principal : Mortalité à 30 jours

A enrollé 28 patients jusqu'en avril 2019 selon clinical.gov

6.1.2 Modalités d'administration

Bras Traitement : Immunoglobulines en intraveineuse à la dose de 2g/kg en une fois

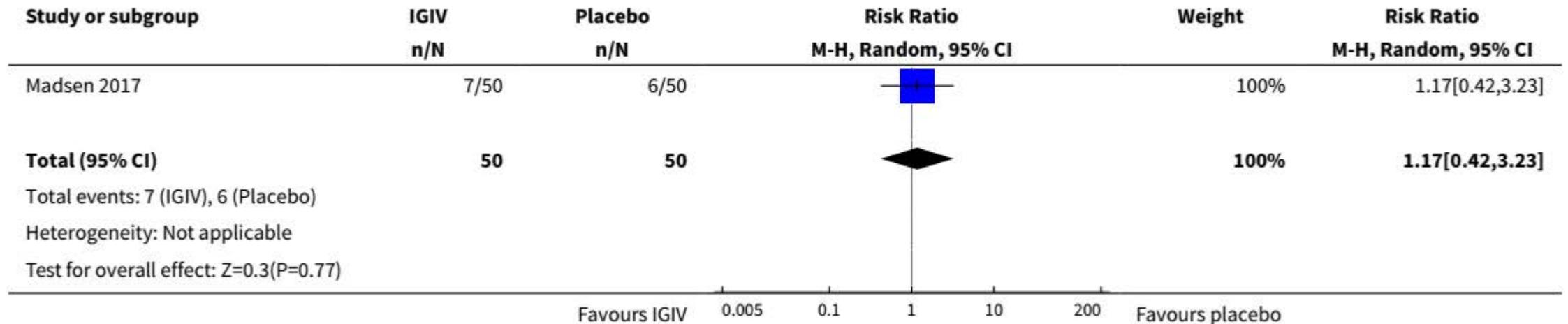
Bras Contrôle : Albumine 4% en intraveineuse en une fois

2018

Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, Chosidow O, Le Cleach L

Madsen, DK, 2017 Randomised, blinded, parallel-group, placebo-controlled trial

Analysis 3.1. Comparison 3 IGIV versus placebo, Outcome 1 Mortality within 30 days.



Biais avec 40% des patients du groupe placebo ayant reçu IgIV avant randomisation

Conclusions

- Une infection grave qui persiste et signe
- Une prise en charge qui reste guidée par un repérage précoce des patients infectés, une rapidité de prise en charge (atb, support de réanimation)
- Une intervention chirurgicale à faire rapidement si besoin
- Pas de preuve pour le reste
- vaccins et traitements ciblés ?