

AVIS

Relatif à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas d'infection invasive ainsi que de cas groupés d'infection non invasive à *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoque du groupe A)

7 juillet 2023

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 16 février 2023 (annexe 1) afin d'actualiser la conduite à tenir autour d'un ou de plusieurs cas d'infection invasive ainsi que de cas groupés d'infections non invasives à streptocoque du groupe A (IISGA). Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du groupe en annexe 2).

1. Rappels et définitions

1.1 Rappels bactériologiques

La saisine porte sur les infections à streptocoque du groupe A. Toutefois, le HCSP rappelle que ce terme n'est pas assez précis. Le sérogroupage des streptocoques n'est plus une technique recommandée et pratiquée dans les laboratoires de biologie médicale du fait de ses défauts de spécificité (certains *Streptococcus dysgalactiae* groupent en A par exemple). Il est donc recommandé d'utiliser la nomenclature internationale en employant le terme *Streptococcus pyogenes*.

S. pyogenes est un cocci à Gram positif en diplocoque ou en chaîne, bêta-hémolytique aux très nombreux facteurs de virulence : adhésines (dont la protéine M), invasives, toxines superantigènes, enzymes. Il s'agit d'un pathogène strictement humain responsable d'infections non invasives bénignes et d'infections invasives graves. Sa niche écologique est le pharynx et la peau, la contamination inter-humaine est respiratoire (gouttelettes) ou par contact direct ou indirect à partir de lésions cutanées.

Le typage épidémiologique des isolats de *S. pyogenes* utilise le séquençage du gène *emm* codant la protéine M, on décrit plus de 200 génotypes *emm*. Le génotypage *emm* a remplacé le sérotypage développé par Rebecca Lancefield¹ au XX^e siècle.

S. dysgalactiae (streptocoques C et G) est connu pour partager des facteurs de virulence avec *S. pyogenes* et être responsable des infections invasives également à forte létalité [1]. Cependant

¹ Dans les années 1920, Rebecca Lancefield a découvert la protéine M à la surface des bactéries pathogènes - c'est sur la base de ces variations que les streptocoques peuvent être classés.

son épidémiologie est moins connue, en particulier pour le risque épidémique et d'apparition de cas secondaires et la prévention de ceux-ci.

Aussi, seule la stratégie autour des cas groupés ou invasifs d'infections à *S. pyogenes*, désigné par convention sous le vocable de streptocoque du groupe A (SGA) sera abordée dans cet avis.

1.2 Rappels cliniques

Le réservoir de SGA est essentiellement pharyngé, avec un portage asymptomatique fréquent, maximal chez les sujets jeunes, concernant environ 10 % de la population en pays tempéré hors contexte épidémique.

1.2.1 Les infections non invasives

Elles sont les plus fréquentes et concernent des tissus pouvant être colonisés au niveau ORL (angines, otites) et cutané (dermo-hypodermes non nécrosantes, impétigo, surinfection de lésions existantes).

Il est possible que l'incidence des **angines** à SGA, diagnostiquées par tests de diagnostic rapide, soit surévaluée. En effet, devant une symptomatologie d'odynophagie, il est difficile de différencier une angine causée par un SGA ou une angine virale survenant chez un sujet porteur asymptomatique de SGA.

Exclusivement due à des souches de SGA productrices d'une toxine érythrogène, **la scarlatine** est caractérisée par un exanthème diffus typique évoluant vers la desquamation, associé à une atteinte de la langue (glossite). Elle peut parfois se compliquer d'un choc ou d'autres manifestations invasives.

1.2.2 Les infections invasives à streptocoque A (IISGA)

Touchant des sites habituellement stériles, elles peuvent être graves, avec une létalité de l'ordre de 10 %, variable selon le tableau clinique et le terrain du patient.

Schématiquement, parmi les IISGA, on distingue différentes entités :

- **Choc toxique streptococcique (*streptococcal toxic shock syndrome* ou **STSS**)** : les souches de SGA (comme celles de *Staphylococcus aureus*) peuvent produire des toxines (Spe A, B, C ou F, SSA, facteur mitogénique) dont certaines agissent comme des superantigènes. Elles activent les lymphocytes T de façon non spécifique et entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma d'abord, puis par le biais de l'activation secondaire des macrophages, interleukines (IL) 1 et 6 et *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-alpha]. S'en suivent une fuite capillaire et une défaillance hémodynamique.

La porte d'entrée est souvent cutanée (plaie, excoriation, varicelle), muqueuse [oropharynx, parfois après une infection virale des voies aériennes notamment grippe et bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS), ou muqueuse vaginale] ou chirurgicale. L'évolution du choc se produit en trois phases [2]. Initialement, il existe un foyer d'infection localisé peu symptomatique. En cas de point de départ cutané, la pauvreté des signes locaux (inflammation, tuméfaction) contraste avec une douleur anormalement élevée. Secondairement, apparaissent une fièvre, des frissons, des douleurs musculo-squelettiques, des nausées ou des vomissements, de la diarrhée, une confusion ou une hypoactivité, une instabilité tensionnelle. Sur le plan biologique, on peut noter une élévation des créatine phospho-kinases (CPK) en cas de fasciite nécrosante, une augmentation de la créatininémie, une acidose métabolique, une hypoalbuminémie, un syndrome inflammatoire (mais les globules blancs sont souvent peu augmentés contrastant avec une myélémie). La troisième phase est celle du choc avec instabilité hémodynamique (tachycardie, tachypnée, hypotension) et défaillance multiviscérale. La létalité du STSS est de 30 à 45 %.

La définition de cas de STSS [3] requiert la présence de signes de gravité :

- Hypotension systolique ≤ 90 mmHg chez l'adulte, et $\leq 5^{\text{ème}}$ percentile chez l'enfant
- et deux ou plus des signes suivants :
 - o défaillance rénale : créatininémie ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) pour les adultes ou ≥ 2 fois la limite supérieure pour l'âge chez les enfants (en cas de maladie rénale préexistante, on considère une élévation de plus de deux fois la valeur habituelle),
 - o coagulopathie : plaquettes ≤ 100 G/L ou coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec élévation des temps de coagulation, fibrinogène abaissé, présence de produits de dégradation de la fibrine,
 - o atteinte hépatique : transaminases ou bilirubine totale ≥ 2 fois la limite supérieure pour l'âge (ou plus de deux fois les valeurs habituelles en cas d'atteinte hépatique préexistante),
 - o détresse respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë : SDRA) : hypoxémie avec infiltrats pulmonaires diffus à début aigu en l'absence de défaillance cardiaque ou fuite capillaire diffuse avec œdèmes, épanchements pleuraux ou péritonéaux, et hypoalbuminémie,
 - o rash érythémateux généralisé évoluant vers la desquamation,
 - o nécrose des tissus mous (dont fasciite nécrosante ou myosite) ou gangrène.

Le cas est considéré comme certain si une souche de SGA est isolée dans un liquide normalement stérile (sang, liquide cérébro-spinal, liquide articulaire, épanchement pleural, épanchement péricardique), et probable si une souche de SGA est isolée d'un liquide habituellement non stérile en l'absence d'autre cause identifiée.

- **Infections nécrosantes des tissus mous** [4] : il s'agit d'infections des tissus sous-cutanés (dermo-hypodermes nécrosantes), musculaires (myosite et myonécrose) ou des fascia musculaires (fasciite nécrosante) d'évolution rapidement nécrosante. Elles peuvent être causées par plusieurs bactéries aérobies ou anaérobies, agissant parfois en synergie, dont le SGA. Des facteurs de risque ont été identifiés par la Haute Autorité de santé (HAS) : diabète, obésité (IMC > 30 kg/m²), immunodépression (corticoïdes, chimiothérapie, immunosuppresseurs, insuffisance rénale chronique, cirrhose), malnutrition, varicelle, âge > 60 ans, insuffisance veineuse, toxicomanie intraveineuse, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [5]. Avant l'infection, on retrouve fréquemment la notion d'un traumatisme banal ou d'une plaie de la peau (souvent minime comme une brûlure, une piqûre d'insecte, une lésion de varicelle). Lorsqu'il existe une porte d'entrée cutanée, une rougeur et une tuméfaction se produisent en regard. La lésion devient douloureuse et on constate une fièvre et/ou des frissons qui peuvent même précéder la rougeur. Rapidement, en 2-3 jours, la peau devient sombre ou violacée, des ecchymoses ou des bulles à contenu citrin ou hémorragique peuvent apparaître en regard, et l'infection progresse vers une nécrose extensive. Il existe alors des signes systémiques marqués (fièvre, tachycardie, prostration...). Dans les atteintes musculaires, les CPK peuvent être augmentées. La létalité est élevée (70-80 %) malgré une prise en charge adaptée.
- **Infection puerpérale** [6] : le portage de SGA dans le tractus génital féminin est rare (0,03-0,3 %) et asymptomatique. En cas de vaginite, la présence de SGA est plus élevée, particulièrement en période pré-pubertaire et après la ménopause car l'absence d'œstrogènes rend l'épithélium plus fin et vulnérable. Le risque de sepsis à SGA durant la grossesse est 20 à 100 fois plus élevé à la fin du 3^{ème} trimestre et dans les jours qui suivent l'accouchement. Une césarienne, une rétention d'éléments placentaires, une vaginite, une infection ORL ou pulmonaire associée sont des facteurs favorisants. Les signes d'alerte sont des douleurs abdominales basses, des myalgies, une sensation de malaise, une tachycardie inexplicquée, de la diarrhée. La fièvre peut être absente au début. À l'examen, on peut constater un utérus tendu, non involué (après l'accouchement), des lochies purulentes ou malodorantes, un saignement vaginal anormal. L'évolution peut se faire vers un choc. La létalité est de l'ordre de 20 %.

- **Pleuro-pneumopathies** : les infections pleuro-pulmonaires à SGA n'ont pas de caractéristique différente des autres pleuro-pneumopathies. Leur fréquence parmi les IISGA est plus élevée chez l'enfant. Avec la généralisation de la vaccination pneumococcique conjuguée à 13 valences, le SGA est devenu en France la première cause de pleurésie purulente à bactérie identifiée de l'enfant [7].

1.2.3 Autres IISGA

Les autres IISGA sont plus rares. Ont été rapportés des infections ostéo-articulaires (arthrites, ostéomyélites), des infections du système nerveux central (méningites, empyèmes), des bactériémies isolées, des abcès péri-pharyngés (souvent compliquant une angine), des péricardites, des myocardites, des endocardites, des péritonites et des endophtalmies.

1.2.4 Les complications post-streptococciques

De mécanisme immunologique, elles peuvent concerner le rein (glomérulonéphrite), les articulations et le cœur (rhumatisme articulaire aigu), le système nerveux (chorée). Elles sont devenues très rares, y compris dans les pays ayant abandonné l'antibiothérapie systématique des angines potentiellement streptococciques.

1.3 Définitions

1.3.1 Définition de cas

Le HCSP a pris en compte :

- la définition de cas d'IISGA dans l'avis de 2005 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France : voir annexe 3
- la définition de cas d'IISGA dans d'autres pays : voir annexe 4

Le HCSP propose la définition suivante d'un cas d'IISGA :

- Cas confirmé :
 - détection de *S. pyogenes* par culture, TROD (test rapide d'orientation diagnostique) ou technique moléculaire (amplification génique) dans un tissu normalement stérile comme le sang, le liquide cérébro-spinal (LCS), un épanchement articulaire, pleural, ou péricardique, l'os, l'endomètre ou les tissus profonds lors d'une intervention chirurgicale.
- Cas probable :
 - tableau clinique grave (comme choc, fasciite nécrosante, pneumonie ou pleurésie, arthrite septique, méningite, péritonite, ostéomyélite, myosite, infection puerpérale)
 - ET
 - détection de *S. pyogenes* par culture, TROD ou technique moléculaire (détection des acides nucléiques) dans un tissu normalement non stérile comme la gorge, les crachats, le placenta, les voies génitales, les plaies, les abcès cutanés ou sous-cutanés
 - OU lien épidémiologique avec un cas confirmé
 - ET absence d'autre étiologie retrouvée.

1.3.2 Définition des sujets contacts

Le HCSP a pris en compte :

- la définition des sujets contacts de l'avis de 2005 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France : voir annexe 3
- la définition de sujets contacts dans d'autres pays : voir annexe 4

Le HCSP propose la définition suivante des sujets contacts d'IISGA :

Sont considérés comme sujets contacts les personnes ayant rencontré le cas index dans les 7 jours précédant le début des signes cliniques et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie dans les contextes suivants :

- partage du même domicile, de la même chambre ou du même endroit de nuitée,
- contacts intimes avec face à face, y compris lors d'activités sportives particulières impliquant des corps à corps (sport de combat, rugby ...),
- contacts rapprochés de façon prolongée ou répétée avec possibilité de face à face (lors de voyage de plus de 8 heures sur un siège contigu, d'activité partagée entre enfants ou étudiants...).

Cela concerne en particulier :

- en milieu scolaire et en établissements pour enfants, les enfants du même groupe ou classe (avant l'école élémentaire), ou ayant des activités partagées fréquentes ou prolongées (quel que soit le niveau). Par exemple à partir du niveau de l'école élémentaire, les voisins de classe ou ceux du réfectoire... ;
- chez une assistante maternelle, l'ensemble des personnes vivant au domicile et tous les enfants fréquentant le domicile ;
- les personnes ayant partagé durablement les mêmes locaux communs (en cité universitaire par exemple) ;
- en milieu de soins, les personnes ayant partagé la même chambre.

En revanche, les collègues de travail, les voisins de palier, les camarades de classe à partir de l'école élémentaire (hors les voisins de classe immédiats) ne sont pas considérés comme des sujets contacts.

1.3.3 Définition des cas groupés d'IISGA

Le HCSP a pris en compte :

- la définition des cas groupés dans l'avis de 2005 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France
- la définition de cas groupés d'IISGA proposée au Royaume-Uni [8].

Le HCSP définit la notion de cas groupés d'IISGA comme :

- survenue d'au moins 2 cas d'IISGA confirmés ou probables, dans la même collectivité (domicile familial, établissements de soins ou d'accueil d'enfants, collectivités fermées comme camps militaires, prisons...) à moins de 10 jours d'intervalle
- ET
 - mise en évidence de contacts rapprochés prolongés ou répétés entre les cas
 - OU situation où des contacts rapprochés prolongés ou répétés entre les cas sont jugés possibles

1.3.4 Définition des cas groupés d'infections non invasives à SGA

Le HCSP a pris en compte :

- la conduite à tenir autour de cas groupés de scarlatine proposée au Royaume-Uni [9]

Le HCSP définit la notion de cas groupés d'infections non invasives à SGA (scarlatine, angine, impétigo) comme :

- la survenue d'au moins 2 cas d'infections non invasives symptomatiques à SGA confirmés microbiologiquement (TROD, culture, technique moléculaire) ou non, dans la même collectivité (domicile familial, établissements de soin ou d'accueil d'enfants, collectivités fermées comme camps militaires, prisons...) dans une période de 10 jours
- Et la mise en évidence de contacts proches ou répétés entre les cas.

2. Épidémiologie des infections à SGA

2.1 Dans le monde

En 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait qu'environ 18,1 millions de personnes dans le monde avaient présenté une maladie grave liée au SGA avec 1,78 million de nouveaux cas et 517 000 décès par an. Le nombre de nouveaux cas d'IISGA et de décès liés à ces infections était estimé respectivement à 663 000 et 163 000 /an [10]. Depuis, une augmentation significative de l'incidence des maladies invasives à SGA a été décrite dans plusieurs pays, notamment chez les personnes défavorisées et vulnérables, soulignant l'importance d'une surveillance étroite de l'épidémiologie des infections à SGA [11].

Cette recrudescence des infections invasives à SGA concerne notamment les enfants [12,13] et les femmes enceintes ou en post-partum dont l'incidence était estimée à 0,12/1 000 naissances vivantes (IC95 %: 0,11-0,14] dans les pays à revenus élevés [14] justifiant la vigilance dans l'application des recommandations de prévention.

2.2 En France

En France, les IISGA ne sont pas, à ce jour, des maladies à déclaration obligatoire. Elles sont surveillées par le réseau de laboratoires hospitaliers volontaires Epibac. Le volet microbiologique de cette surveillance avec typage des souches invasives est assuré par le Centre national de référence des streptocoques (CNR-Strep)².

Le réseau de laboratoires de microbiologie volontaires Epibac recueille chaque année, pour l'année (N-1), des données informatisées et individuelles sur les infections invasives bactériennes. Seuls les laboratoires ayant fourni des données durant les douze mois de l'année sont considérés comme participant au réseau. Les données du réseau Epibac³ ont montré une augmentation régulière de l'incidence des IISGA entre 2003 (2,2/100 000) et 2019 (4,4/100 000). De 2019 à 2021, l'incidence des IISGA a diminué pour atteindre 1,5 cas/100 000. Chez les enfants en particulier, elle est passée de 5,4 à 2,8/100 000 chez les moins de 1 an (36 cas vs 18 cas), de 4 à 0,8/100 000 chez les 1-4 ans (113 vs 23 cas), et de 1,6 à 0,3/100 000 chez les 5-9 ans (62 vs 10 cas). Les données du CNR des streptocoques ont également montré une diminution du nombre de souches invasives en 2020 et 2021 comparativement aux années antérieures.

² Centre national de référence des streptocoques <https://cnr-strep.fr/>

³ Santé publique France EPIBAC : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/articles/epibac>

Cette baisse de l'incidence des IISGA en 2020 et 2021 est à mettre en relation avec les mesures barrières mises en place en population générale lors de l'épidémie de Covid-19 [15].

Une résurgence des infections à SGA a été observée en fin d'année 2022⁴.

En novembre 2022, un nombre de cas pédiatriques d'IISGA plus important qu'habituellement observé, a été rapporté par des services de réanimation pédiatrique dans plusieurs régions. Le bilan d'une surveillance active de Santé publique France-GFRUP (Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques) a identifié, entre le 1^{er} septembre 2022 et le 26 mars 2023 [16], 170 cas dont 13 décès (6 décès pédiatriques extrahospitaliers étaient également signalés). L'âge médian des enfants était de 3,6 ans. Deux tiers de ces cas présentaient des infections respiratoires (pneumopathies ou pleuro-pneumopathies) associées ou non à un STSS. Pour plus de la moitié des enfants, il était mentionné une infection virale (notamment grippe et bronchiolite à VRS) dans les 15 jours précédant l'infection à SGA.

Les données épidémiologiques, provisoires, du réseau Epibac pour 2022 ont mis en évidence, à partir de novembre 2022, une augmentation des cas d'IISGA, plus marquée chez les moins de 18 ans que chez les adultes. Les effectifs dépassaient ceux observés avant l'épidémie de Covid-19. Le nombre de souches isolées chez les enfants et les adultes et transmises au CNR a augmenté progressivement à partir de l'été 2022 chez les adultes et à partir de novembre 2022 chez les enfants. Cette augmentation est liée en partie à une fréquence plus élevée des souches de génotype *emm1* de séquence-type (ST) 28.

Le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de Pédiatrie a mis en place en janvier 2023 un observatoire national des IISGA chez l'enfant (étude ISAI, données préliminaires [17]). Au 8 juin 2023, 34 centres hospitaliers pédiatriques participants ont inclus 215 enfants de moins de 18 ans ayant une IISGA depuis septembre 2022. L'âge médian des enfants était de 4,1 ans (moyenne 4,9 +/- 3,7 ans) et 57 % étaient de garçons. Une infection virale était rapportée dans les 15 jours précédant l'IISGA dans un tiers des cas. Une comorbidité était présente chez 12 % des enfants. La présentation clinique initiale était respiratoire (33 %, dont 82 % d'épanchements pleuraux), ORL (30 %, dont 48 % de mastoïdites et 34 % d'infections cervicales profondes), ostéo-articulaire (14 %) ou cutanée (11 %). Un tiers des enfants a été hospitalisé en réanimation ou unité de surveillance continue pédiatrique, 45 % ont requis un geste chirurgical et 8 enfants sont décédés.

La survenue de ces IISGA pédiatriques pourrait avoir été précédée d'une recrudescence des infections non invasives à SGA chez les enfants, comme rapportée à partir de mars 2022 par des pédiatres libéraux (étude PARI) [18].

3. Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique des infections à SGA repose sur 3 techniques de diagnostic direct : la culture, la détection d'antigènes spécifiques et les tests d'amplification génique. La sérologie n'est ni sensible ni spécifique et ne doit plus être pratiquée.

3.1 Culture

Il s'agit de la méthode de référence, elle permet le génotypage de la souche et la détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. Elle est facilement réalisable par tout laboratoire de biologie médicale, elle nécessite 24 h de croissance. Sa sensibilité est fortement diminuée quelques heures après l'administration d'antibiotique.

⁴ Santé publique France : Situation des infections invasives à streptocoque A en France au 26 mars 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/situation-des-infections-invasives-a-streptocoque-a-en-france-au-26-mars-2023>

3.2 Tests antigéniques rapides ou tests rapides d'orientation diagnostique

Les tests antigéniques rapides ou TROD ont été développés pour l'identification de SGA dans les angines. Ils sont basés sur des méthodes immunochromatographiques et présentent l'intérêt de fournir un résultat en moins de 10 minutes.

Leurs bénéfices ont ensuite été validés dans d'autres localisations non invasives (cutanées [19]), péri-unguéales [20], péri-anales [21], périnéales [19,22] et invasives [23] des infections à SGA.

Dans les infections non invasives à SGA autres que les angines, la sensibilité des différents TROD a été évaluée entre 88 % et 98 % et la spécificité entre 73 % et 99 %.

Pour les IISGA, la sensibilité des TROD, réalisés sur tissus profonds normalement stériles, variait entre 88 % et 97 % et leur spécificité entre 98 % et 100 %. Dans une étude portant sur des IISGA, la sensibilité des TROD SGA s'est avérée comparable à celle d'un test PCR spécifique et supérieure à celle de la culture [23].

Du fait de leur bonne performance diagnostique, de leur facilité d'emploi et de la rapidité du résultat, les TROD SGA peuvent contribuer à un diagnostic et à un traitement précoce des IISGA [23-25].

3.3 Tests d'amplification génique

La plupart des tests d'amplification génique pour l'identification du SGA donnent des résultats en 30 à 60 minutes, certains donnent une réponse en moins de 15 minutes et sont donc potentiellement utilisables comme tests rapides, lorsqu'ils sont accessibles. Dans une méta-analyse de 2021, les performances des tests d'amplification génique ont été évaluées pour le diagnostic d'angines à SGA [26]. Leur sensibilité était de 97,5 % [IC95 % : 96,2 %-98,3 %] et leur spécificité de 95,1 % [IC95 % : 93,6 %-96,3 %]. Dans cette indication, leur sensibilité était supérieure à celle des tests antigéniques (96,8 % vs 82,3 %).

Dans une étude portant sur le diagnostic d'infections non invasives de la peau et des tissus mous, comparativement à la culture, la sensibilité et la spécificité d'un test rapide d'amplification génique rapide étaient de 97 % [27].

Aucune étude ne rapporte l'utilisation de tests d'amplification génique rapides pour les IISGA.

Au total, les tests d'amplification génique sont très performants et peuvent contribuer à un diagnostic et à un traitement précoce des IISGA. Ils sont toutefois peu diffusés aujourd'hui.

4. Prise en charge spécifique des IISGA

Le SGA est considéré comme constamment sensible aux pénicillines, aux céphalosporines et aux carbapénèmes. De rares souches (< 3 %) de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ont été rapportées [28,29]. Cette diminution de sensibilité est liée à des mutations ponctuelles de protéines de liaison aux pénicillines ou PLP qui entraînent une élévation des CMI vis-à-vis des bêta-lactamines sans conférer de résistance de haut niveau. Aucun échec thérapeutique associé à une souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'a été rapporté.

La résistance aux macrolides et molécules apparentées, clindamycine et streptogramines, est variable selon les génotypes *emm*, < 1 % pour le génotype *emm1* jusqu'à > 30 % pour les génotypes *emm 11, 58, 77* [30]. Du fait que la distribution des génotypes responsables d'infections invasives fluctue en fonction du temps, la fréquence de la résistance varie également mais reste globalement inférieure à 15 %.

Il n'a pas été rapporté de résistance aux glycopeptides, lipoglycopeptides et oxalidinones.

4.1 Antibiothérapie des IISGA

4.1.1 Amoxicilline et bêta-lactamines

Le traitement conventionnel des IISGA documentées repose sur l'administration d'une bêta-lactamine, en particulier l'amoxicilline, du fait de la constante sensibilité des souches de SGA à cet antibiotique, recommandé en première intention dans les IISGA.

Le choix d'une autre bêta-lactamine que l'amoxicilline peut se discuter en antibiothérapie probabiliste devant un tableau clinique d'infection nécrosante des tissus mous, dont l'étiologie est polymicrobienne dans environ 2/3 des cas, associant des cocci à Gram positif, des entérobactéries, des bacilles à Gram négatif non fermentants et des bactéries anaérobies [31]. Dans un tiers des cas, un seul micro-organisme est retrouvé et il s'agit le plus souvent de SGA ou de *Staphylococcus aureus*. Les infections monomicrobiennes sont plus souvent situées au niveau des extrémités que du tronc [32]. Ainsi, dans ces infections nécrosantes des tissus mous, une antibiothérapie probabiliste par l'association pipéracilline-tazobactam permet d'avoir un spectre large, dans l'attente de la documentation microbiologique. De fortes doses et/ou une perfusion en continu après une dose de charge sont alors requises.

L'efficacité des bêta-lactamines diminue en cas de fort inoculum et quand les bactéries sont en phase de croissance stationnaire. Cela explique la nécessité de réduire la taille de l'inoculum pour une meilleure efficacité des antibiotiques, en particulier en drainant les collections abcédées ou nécrosées et les épanchements pleuraux.

Pour cette raison également, il a été proposé dans les IISGA d'associer à une bêta-lactamine un autre antibiotique moins dépendant de la taille de l'inoculum bactérien.

Au total, l'amoxicilline est recommandée en première intention dans le traitement des IISGA. Toutefois dans certaines formes d'infections nécrosantes potentiellement plurimicrobiennes, une antibiothérapie à large spectre peut se justifier.

4.1.2 Clindamycine

La clindamycine possède une très bonne pénétration tissulaire. En inhibant la synthèse des protéines au niveau de sa cible ribosomale (sous-unité 50S), elle pourrait réduire la production des facteurs de virulence que sont la protéine M, les superantigènes, la streptolysine (SLO) ou les DNases du SGA.

Dans un modèle murin de fasciite nécrosante testant une souche sensible et une souche résistante à la clindamycine [33], le traitement par clindamycine permet une amélioration dose-dépendante des symptômes, ainsi qu'une réduction de la production de facteurs de virulence (DNases), que la souche de SGA soit sensible ou résistante à la clindamycine.

Plusieurs études ont évalué la clindamycine dans ce cadre clinique chez l'homme. Certaines sont mentionnées dans une revue de la littérature de 2021 [34], qui rapporte également les recommandations (variables) par pays. Ces études sont présentées en annexe 5.

Le bénéfice de la clindamycine varie selon les études. Les revues systématiques et méta-analyse rapportent cependant une amélioration de la survie à 3 mois lorsque la clindamycine est associée à une bêta-lactamine (voir annexe 5).

On rappelle que l'utilisation de la clindamycine expose à la survenue de colite à *Clostridioides difficile*.

La résistance à la clindamycine (inductible ou constitutive) des SGA isolés d'infections invasives est passée de 8,9 % en 2011 à 29,1 % en 2020 dans le réseau américain ABC de laboratoires [35]. Bien que 1/ les données d'expérimentation animale laissent à penser que, lors d'infections nécrosantes des tissus mous, la clindamycine à fortes doses est cliniquement efficace sur des souches de SGA résistantes à cet antibiotique [33] et 2/ que les souches de SGA résistantes à la

clindamycine semblent avoir une virulence moindre que celles qui y sont sensibles [36], la question d'alternatives à la clindamycine dans les IISGA se pose [37].

Au total, les études expérimentales et les données cliniques suggèrent une efficacité supérieure du traitement des IISGA lorsque la clindamycine est associée à une bêta-lactamine. Ce bénéfice est probablement variable selon la forme clinique (STSS, infections nécrosantes des tissus mous...), la gravité et les traitements associés (chirurgie dans les fasciites nécrosantes, immunoglobulines intraveineuses par exemple).

4.1.3 Linézolide

La classe antibiotique des oxazolidinones, comportant principalement le linézolide, peut être une alternative à la clindamycine, car ces antibiotiques inhibent également la synthèse protéique au niveau de la sous-unité 50S des ribosomes. De plus, devant une infection grave nécrosante des tissus mous, des streptocoques bêta-hémolytiques d'un autre groupe que le A, ou des staphylocoques dorés, parfois résistants à la clindamycine, peuvent être en cause. Une étude rétrospective portant sur la sensibilité d'une collection de souches bactériennes à l'échelle mondiale sur 5 ans rapportait 100 % de sensibilité des souches de SGA au tédizolide et au linézolide vs 96,2 % aux États-Unis et 95,5 % en Europe pour la clindamycine [38]. En traitement probabiliste, l'utilisation du linézolide pourrait élargir l'activité antibiotique à ces microorganismes ou espèces bactériennes, tout en réduisant le risque propre à la clindamycine de favoriser des infections à *Clostridium difficile* [37]. Une série rétrospective de 52 cas de patients traités par linézolide (n=26) ou clindamycine (n=26) pour une fasciite nécrosante ou un STSS a rapporté une efficacité comparable de la clindamycine et du linézolide en termes de survie (mortalité de 11,5 % versus 7,7 %, $p = 0,22$) et de guérison de l'infection (92,3 % vs 88,5 %, $p = 1,0$) [39]. Quelques cas cliniques ont aussi rapporté une amélioration des symptômes après ajout de linézolide chez des patients pris en charge pour IISGA avec une évolution défavorable sous une antibiothérapie probabiliste associant bêta-lactamine et clindamycine [40–42]. Des données d'expérimentation animale [36] montrent cependant une meilleure survie des animaux infectés par une souche sensible à la clindamycine lorsqu'ils sont traités par clindamycine par rapport au linézolide. Lorsque les animaux sont infectés par une souche résistante à la clindamycine (résistance constitutive de type cMLSB), la survie est également meilleure avec un traitement associant pénicilline et clindamycine, par rapport à un traitement combinant pénicilline et linézolide.

Le tédizolide, oxazolidinone de deuxième génération, qui a le même mécanisme d'action et des effets indésirables moindres (notamment en termes de toxicité médullaire), montre un profil de sensibilité similaire pour les souches de SGA (avec une activité *in vitro* estimée par CMI90 de l'ordre de 0,5 vs 2 µg/mL pour le linézolide) [43].

Au total, le linézolide ou le tédizolide pourrait être des alternatives à la clindamycine en association avec une bêta-lactamine, dans le traitement des infections nécrosantes graves des tissus mous et des chocs toxiques streptococciques. Toutefois on manque de données cliniques pour recommander en première intention l'association bêta-lactamine/linézolide (ou tédizolide).

4.1.4 Rifampicine

Un recueil prospectif multicentrique de biopsies de patients pris en charge pour fasciite nécrosante a révélé la présence de biofilm dans 32 % des cas [44]. En conséquence, la rifampicine, antibiotique inhibiteur de l'ARN polymérase, qui a une activité contre le biofilm pourrait être intéressante. Il n'existe cependant que peu de données cliniques sur son utilisation dans les IISGA [45].

4.2 Immunoglobulines intraveineuses (IVIG)

Il existe une réponse immunitaire pro-inflammatoire majeure en cas de choc toxique streptococcique. Elle est due au relargage massif de cytokines pro-inflammatoires par l'activation non spécifique de lymphocytes T (jusqu'à 40 % de la population de lymphocytes T naïfs), sous l'effet de certaines toxines du SGA (protéine M et toxines superantigéniques en particulier). La réponse est variable selon les souches, et les facteurs de sensibilité de l'hôte. Elle explique les signes systémiques et de défaillance d'organes. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses, fabriquées à partir d'un pool important de donneurs, pourrait être bénéfique dans les IISGA en augmentant l'opsonisation et la phagocytose des bactéries, en neutralisant les toxines streptococciques [46] et la protéine M et/ou en ayant un effet immunomodulateur [47].

L'annexe 6 présente les principales études ayant évalué les IVIG dans le cadre des IISGA. On dispose également de revues systématiques et de méta-analyses [34,48,49].

Une méta-analyse de 2018 [48], porte sur l'effet des IVIG chez des patients ayant un STSS traités par clindamycine. Elle rassemble 5 études, dont seulement une randomisée et contrôlée, et montre que la létalité est moindre lorsque des IVIG sont associées à la clindamycine (15,7 % vs 33,7 %, RR 0,46 [IC95 % : 0,26-0,83]).

Une revue systématique de la littérature sur le bénéfice des IVIG dans les IISGA [34] reprend en 2021 les études mentionnées ci-dessus et pointe leurs nombreux biais (revue de cas mais peu d'essais randomisés, manque de puissance des essais, différences de gravité à l'inclusion, différences de doses d'IVIG administrées...).

La revue systématique la plus récente avec méta-analyse portant sur les facteurs pronostiques chez les patients ayant un STSS date de 2022 [49]. Elle réunit 32 études (1 343 cas) et montre, malgré de nombreux biais, une réduction significative de la mortalité chez les patients traités par IVIG (OR = 0,37 [IC95 % : 0,17-0,80], faible niveau de preuve), en particulier chez ceux recevant de la clindamycine (OR = 0,34 [IC95 % : 0,15-0,75], avec un niveau de preuve jugé faible.

Au total, les études ne permettent pas de conclure sur l'utilité des IVIG dans le cadre des IISGA. Dans le STSS, une certaine efficacité est possible mais la dose et le moment de l'administration sont imprécis et la prise en charge associée joue probablement un rôle. Plusieurs pays proposent cependant de les associer, le plus souvent dans les formes graves, en cas de STSS ou de fasciite nécrosante [34]. La dose proposée est alors de 1 g/kg le 1er jour, puis 0,5 g/kg les deux jours suivants.

Les effets indésirables des IVIG sont connus et rares. Ils incluent des réactions systémiques peu sévères liées à l'injection, et parfois des méningites aseptiques, une insuffisance rénale ou des événements thromboemboliques.

4.3 Autres mesures

4.3.1 Prise en charge adaptée et précoce

Les personnes pour lesquelles un diagnostic d'IISGA est posé, doivent être prises en charge au plus vite dans un centre disposant d'une équipe multidisciplinaire, capable de dispenser des soins intensifs et d'effectuer une chirurgie lourde.

4.3.2 Mesures de réanimation et autres thérapeutiques médicamenteuses

En cas d'instabilité hémodynamique ou de choc, les recommandations internationales de la *Surviving Sepsis Campaign* doivent être suivies [50,51].

Le maintien tensionnel est essentiel. Il requiert une expansion volémique large, en utilisant d'abord des cristaalloïdes balancés⁵, et souvent un support inotrope précoce (en priorité, norépinéphrine chez l'adulte, épinéphrine ou norépinéphrine chez l'enfant). Les principales autres mesures de réanimation comportent un support respiratoire (jusqu'à la ventilation artificielle ou l'épuration extra-corporelle de CO₂), le maintien d'une fonction rénale normale (en recourant au besoin à une dialyse), le maintien d'une hémostasie correcte (transfusions sanguines), l'équilibre glycémique, le maintien d'un bon état nutritionnel, la prévention des ulcères gastriques et des thromboses veineuses.

En mars 2023, plusieurs cas de complications infectieuses graves, parfois fatales, ont été rapportées par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance en France chez des personnes recevant des AINS, ce qui a conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à déconseiller l'usage de ces médicaments lors d'infections courantes comme une angine, une infection dentaire ou une toux, ainsi que lors de varicelle [52].

4.3.3 Chirurgie

Dans le but notamment de diminuer l'inoculum bactérien, toute collection de pus doit être drainée précocement.

En cas d'infection nécrosante des tissus mous (fasciite nécrosante, myonécrose), une chirurgie en urgence (dans les 6 à 12 premières heures), de large abord, guidée par l'imagerie, est nécessaire [53,54]. Elle permet de faire un bilan lésionnel *de visu*, de pratiquer des biopsies et des prélèvements microbiologiques, de débrider les tissus nécrosés, et au besoin, de faire une fasciotomie de décharge. De sa précocité dépend le pronostic.

4.3.4 Oxygénothérapie hyperbare

L'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare n'est pas démontrée même si une méta-analyse récente montre un effet bénéfique sur les complications et la mortalité des infections nécrosantes des tissus mous (quelle qu'en soit l'étiologie) [55].

4.3.5 Prévention de la transmission

La transmission du SGA par gouttelettes est documentée depuis 1948 [56]. Des cas groupés d'infections acquises en milieu de soins ont été documentés [57–60], et justifient l'application de précautions d'hygiène complémentaires. Des précautions peuvent être implémentées en fonction de la présentation clinique [61]. Une chambre individuelle est à privilégier pour les patients nécessitant des mesures de précaution gouttelette [62], et pour ceux ayant une infection nécrosante des tissus mous.

Afin de limiter la transmission du SGA, il est recommandé :

- l'isolement du cas au domicile ou à l'hôpital dans une chambre seule, avec limitation des visites dans la mesure du possible (chez les enfants par exemple, le lien avec les parents doit être maintenu), jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie,
- des mesures d'hygiène habituelles, notamment le lavage fréquent des mains ou leur friction par une solution hydro-alcoolique,
- le port d'un masque chirurgical par le patient dans la mesure du possible (contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans), lors des interactions sociales,
- la couverture des plaies cutanées infectées.

⁵ Les solutés sont dits balancés lorsque leur composition est proche de celle du plasma humain (notamment la concentration en chlore qui est de 100 mmol/l dans le plasma) par opposition aux solutés non balancés (NaCl 0,9 % principalement dont la concentration en chlore est de 154 mmol/l).

Mesures complémentaires à adopter en fonction de la nature de l'IISGA (en sus des précautions standards)

Clinique	Précautions complémentaires	Durée	Commentaires
Infection nécrosante des tissus mous	Contact	Jusqu'au drainage complet ou recouvrement possible des plaies	Port d'un masque chirurgical par les soignants lors des soins des plaies
Pneumopathie	Gouttelettes	Jusqu'à 24h après la mise en route d'une antibioprophylaxie efficace	Précautions contact à ajouter en cas de lésions cutanées
Endométrite			Port d'un masque chirurgical par les soignants lors des examens gynécologiques
Choc toxique (STSS)	Gouttelettes	Jusqu'à 24h après la mise en route d'une antibioprophylaxie efficace	
Autres infections invasives	Gouttelettes	Jusqu'à 24h après la mise en route d'une antibioprophylaxie efficace	Précautions contact à ajouter en cas de lésions cutanées

Au niveau de l'environnement, il est recommandé :

- un nettoyage régulier de la chambre, en insistant sur les zones fréquemment touchées (poignées de porte, chasse d'eau des toilettes...), avec les produits adaptés
- une aération régulière des locaux

5. Prise en charge des sujets contacts d'IISGA

5.1 Estimation du risque de cas secondaire d'infection à SGA

Une étude britannique [63] a estimé en 2017 le taux d'attaque secondaire d'IISGA dans l'entourage d'un cas, à partir de deux bases de données sur la période 2009-2013. Dans les 30 jours suivant le premier cas, il était de 4 520 /100 000 années-personnes [IC95 % : 2 900-6 730], l'intervalle médian entre le cas index et le cas secondaire étant de 2 jours. Les relations entre cas primaire et secondaire étaient : partenaires/époux (dont 75 % étaient âgés de plus de 75 ans), mère/nouveau-nés, fratrie, parents/enfants en bas âge, usagers de drogues intraveineuses. Dans la catégorie des couples mères-nouveau-nés, le taux d'attaque secondaire dans les 30 jours s'élevait à 24 310 / personnes-années. Le nombre de personnes à traiter pour éviter un cas secondaire était évalué à 271 [IC95 % : 194-454] dans la population générale, mais à 50 [IC95 % : 27-393] pour les couples mères-nouveau-nés, à 82 pour les personnes de plus de 75 ans [IC95 % : 46-417] et à 423 [IC95 % : 274-938] pour la population restante après exclusion de ces 2 groupes.

Aux États-Unis, à partir des cas recensés et des clusters familiaux notifiés dans le réseau ABC de laboratoires dans un réseau hospitalier, le taux d'attaque secondaire d'IISGA dans l'entourage

familial a pu être estimé [64]. Entre 2013 et 2016, 5 416 cas ont été recensés dans le réseau et les cas secondaires représentaient 0,2 %. L'intervalle médian entre cas index et cas secondaire était de 6 jours, avec 78 % des cas secondaires survenus dans les 3 jours qui suivaient le début des signes chez le cas index. La majeure partie des cas secondaires était rapportée entre conjoints ou entre parents et enfants. Avec une incidence estimée de 4/100 000/an dans la population générale (mais de 8,6/100 000 / an chez les personnes de plus de 65 ans), le taux d'attaque secondaire dans l'entourage et dans les 30 jours suivant le cas index était évalué à 102/100 000 contacts (ou 1 240/100 000 personnes-années). Du fait d'un sur-risque dans cette tranche d'âge, ce taux d'attaque secondaire s'élevait à 339/100 000 contacts (4 122/100 000 personnes-années) chez les personnes de plus de 65 ans. En supposant une efficacité de 100 % de l'antibioprophylaxie des sujets contacts, le nombre de personnes à traiter pour éviter un cas secondaire était évalué à 1 022 (mais 303 chez les plus de 65 ans).

Le risque de survenue d'une IISGA après un contact avec un cas de scarlatine a été évalué au Royaume-Uni [65]. À partir de 73 344 cas de scarlatine sur la période 2011-2016 (incidence de la scarlatine en 2016 de 33,2/100 000 personnes-années) et de 9 978 cas d'IISGA, 11 paires scarlatine/IISGA survenues dans le même entourage familial ont été retrouvées. La scarlatine du cas index concernait toujours un enfant de moins de 10 ans. Le délai médian entre les cas de scarlatine et d'IISGA était de 18 jours (3-54 jours). Les cas d'IISGA concernaient les parents ou la fratrie. On retrouvait souvent un facteur de risque chez les cas secondaires d'IISGA : maladie chronique (5/11), précarité (7/11), grippe (1/11). L'incidence des cas d'IISGA au contact familial d'un enfant de moins de 10 ans avec scarlatine était de 35,3/100 000 personnes-années [IC95 % : 17,6-63,2], vs 2,9/100 000 personnes-années dans la population générale, soit un risque relatif de 12,2 [IC95 % : 6,7-22,1]. Les incidences et risques relatifs dans la population des nourrissons contacts étaient de 138/100 000 personnes-années [IC95 % : 16,7-496,8] et 21,4 [IC95 % : 5,3-86,1] respectivement, et dans la population des sujets de plus de 75 ans contacts de 1 419/100 000 personnes-années [IC95 % : 35,9-7907,3] et 139,2 [IC95 % : 19,6-988,5] respectivement.

Une étude anglaise récente [66] a également évalué la transmissibilité de la scarlatine entre enfants en milieu scolaire lorsqu'au moins deux cas de scarlatine étaient identifiés dans la même classe en moins de 10 jours. À partir de 12 cas de scarlatine, 278 contacts scolaires âgés de 2 ans à 8 ans ont bénéficié de prélèvements de gorge hebdomadaires. Chez les sujets contacts, le taux de portage asymptomatique de la souche responsable des cas index était de 10 % dans la semaine qui suivait le diagnostic des cas, puis de 27 % la 2^{ème} semaine, 24 % la 3^{ème} semaine et 14 % la 4^{ème} semaine, témoignant d'une forte transmissibilité, alors même que 11 des 12 enfants ayant une scarlatine avaient reçu une antibiothérapie adaptée dès le diagnostic. Tous les enfants ayant une scarlatine et traités avant le début de l'étude avaient négativé leur prélèvement de gorge à 7 jours. Pour les auteurs, certains enfants pouvaient être considérés comme des « super contaminateurs » en raison de la positivité des prélèvements sur leurs mains ou expectorations, en plus de celle des prélèvements de gorge. Certains prélèvements aériens ont également été testés positifs au sein des classes, témoignant d'une probable transmission aéroportée dans les locaux.

Au total, le risque d'IISGA pour les sujets contacts d'un cas au sein d'un même foyer est important, surtout pour les sujets âgés de plus de 65 ans, et les nouveau-nés lorsque leur mère est infectée. Au contact d'une personne ayant la scarlatine, des cas d'IISGA peuvent survenir, en particulier chez les sujets âgés et les nourrissons. Au sein de collectivités d'enfants, le risque de transmission de SGA est élevé et peut être à l'origine de cas groupés de scarlatine ou d'IISGA. La transmission est principalement interhumaine directe par gouttelettes, mais pourrait aussi être aéroportée.

5.2 Antibioprophylaxie autour d'un cas

En raison d'un sur-risque d'IISGA chez les sujets contacts, la question de l'opportunité d'une antibioprophylaxie systématique est pertinente, mais la preuve de son efficacité est faible. Une récente revue de la littérature [67] ne signale qu'une seule étude sur 25 retenues prouvant l'efficacité d'une dose unique d'1 g d'azithromycine dans la prévention des IISGA secondaires au cours d'une épidémie [68]. Elle a été réalisée dans une population de personnes sans domicile fixe, ce qui limite la généralisation de la pratique.

Les recommandations internationales insistent sur la nécessité 1/ d'informer les sujets contacts de leur risque et des signes évocateurs d'infection streptococcique et 2/ de dépister et traiter précocement les personnes qui développent des symptômes évocateurs d'infection à SGA.

Dans plusieurs pays, une antibioprophylaxie des sujets contacts est recommandée, mais les recommandations sont pour la plupart anciennes, et les personnes considérées comme à risque de développer une IISGA comme les modalités de l'antibioprophylaxie diffèrent d'un pays à l'autre (voir annexe 7).

Par analogie avec d'autres maladies bactériennes invasives à point de départ pharyngé (méningococcémies), il est plausible que ce soit l'acquisition récente d'une souche de SGA qui expose au risque d'IISGA et non le portage chronique [69]. Cela expliquerait le délai de quelques jours le plus souvent rapporté entre les cas index et secondaires (voir 5.1). Une antibioprophylaxie visant à réduire le risque de cas secondaire chez les sujets contacts devrait donc être initiée précocement.

La transmission de SGA à partir de porteurs asymptomatiques est maximale dans les deux semaines après l'acquisition du SGA dans le pharynx [69]. Si les sujets contacts non traités précocement peuvent développer un portage asymptomatique, ils ont peu de risque de transmettre la souche en cause à ce stade.

L'efficacité de la pénicilline seule (ou l'amoxicilline) dans l'éradication du portage est imparfaite. Des échecs ont été décrits. D'autres antibiotiques comme l'azithromycine, la clindamycine, les céphalosporines de 1^{ère} génération, l'amoxicilline-acide clavulanique, ou l'association pénicilline (orale ou injectable) et rifampicine ont montré des taux d'éradication supérieurs à 90 % [69]. Ces antibiotiques, en particulier les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération et l'amoxicilline-acide clavulanique, exposent cependant à un risque de sélection de bactéries résistantes et ont un impact écologique supérieur à celui de la pénicilline (amoxicilline).

Au total, bien qu'il existe un sur-risque d'IISGA chez certaines personnes, l'efficacité de la prévention secondaire par une antibioprophylaxie systématique des sujets contacts n'est pas établie. Les recommandations existantes reposent sur des avis d'experts qui varient d'un pays à l'autre.

Le HCSP recommande :

L'information des sujets contacts sur la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs d'infection à SGA (invasive ou non), afin d'établir un diagnostic et de traiter précocement toute infection confirmée.

La prescription d'une antibioprofylaxie aux sujets contacts d'un cas d'IISGA tel que définis au 1.3.2 (c'est-à-dire les personnes ayant eu des contacts rapprochés prolongés ou répétés avec le cas index de 7 jours avant le début des signes jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie), le plus tôt possible après le diagnostic chez le cas index (au mieux dans les premières 24 heures), et jusqu'à 10 jours après le diagnostic, pour les personnes suivantes:

- les femmes enceintes de plus de 37 semaines d'aménorrhée,
- les nouveau-nés (jusqu'à 28 jours de vie),
- les femmes ayant accouché dans les 28 jours précédents,
- les personnes âgées de plus de 65 ans,
- les personnes ayant une varicelle dans les 7 jours qui précèdent le début des signes chez le cas index et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie du cas index,
- les personnes vivant dans des conditions particulières de précarité (personnes sans domicile fixe par exemple),
- l'ensemble des sujets contacts vivant sous le même toit qu'un cas, lorsqu'un d'entre eux nécessite une antibioprofylaxie.

Les antibiotiques suivants peuvent être utilisés sous respect de leurs contre-indications et précautions d'emploi (l'ordre affiché n'indique pas une priorité de choix) :

- amoxicilline : 50 mg/kg/jour en deux prises/jour (max 1 g x 2/jour) pendant 6 jours
- macrolides et apparentés (si la souche de SGA du cas index y est sensible)
 - azithromycine pendant 3 jours (20 mg/kg/jour, soit une dose pour le poids x 1/jour, jusqu'à 25 kg ; au-delà de 25 kg : dose pour un poids de 25 kg ou 500 mg/jour en une seule prise)
 - ou clarithromycine pendant 10 jours (15 mg/kg/jour en 2 prises, soit une dose pour le poids x 2 / jour, jusqu'à 500 mg x 2/jour)
- céphalosporines orales de 1^{ère} génération pendant 10 jours
 - cefadroxil : 50 mg/kg/jour en deux prises (max 1 g x 2 / jour)
 - ou cefaclor : 20-40 mg/kg/jour en trois prises (max 250 mg x 3 / jour)

Les céphalosporines orales de 2^{ème} ou 3^{ème} génération ne sont pas adaptées à cette antibioprofylaxie.

➤ Conduite à tenir lors de cas groupés d'IISGA

L'identification de cas groupés d'IISGA doit conduire à une alerte auprès de l'ARS concernée.

Schématiquement, en lien avec Santé publique France (SpF), il s'agit ensuite de :

- définir le nombre de cas sur les mois précédents et tenter de retrouver une source commune d'infection,
- informer les personnes travaillant ou vivant dans l'établissement, ainsi que les contacts des cas ou leurs familles,
- mettre en place et veiller à l'application des mesures nécessaires,
- assurer une veille épidémiologique jusqu'à la fin de l'épidémie.

Les axes d'action qui peuvent guider la gestion de l'épidémie comportent :

- **une communication auprès des personnes (domicile ou établissements) :**
 - information écrite et/ou orale des personnes de l'entourage ou l'établissement (employés et usagers ou leurs parents) concernés. Un exemple de lettre d'information est proposé en annexe 8,
 - actualisation régulière de l'information selon l'évolution épidémique.

- **une promotion des mesures d'hygiène personnelle :**
 - hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique,
 - gestes de couverture de la bouche et du nez en cas d'éternuements,
 - nettoyage, désinfection et couverture des plaies cutanées,
 - port d'un masque chirurgical, si possible (contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans), lors des activités calmes en milieu clos.

- **des mesures environnementales :**
 - nettoyage régulier (une fois / jour au moins) de l'équipement et des jouets pouvant être en cause dans une transmission indirecte, avec des techniques adaptées (hypochlorite 1 000 ppm, lavage en machine à haute température, nettoyage vapeur...),
 - nettoyage plusieurs fois/jour des zones fréquemment touchées (poignées de porte, chasse d'eau des toilettes...),
 - aspiration quotidienne des tapis et moquettes (si présents dans le lieu concerné),
 - en fin d'épidémie, effectuer un nettoyage global de la chambre du patient voire de l'ensemble de l'établissement crèche, école ...)
 - veiller à la protection des personnels effectuant le nettoyage par un équipement spécial au besoin jetable,
 - remplacement éventuel des objets qui peuvent difficilement être nettoyés (stylos, petits jeux...),
 - aération régulière des locaux.

- **des mesures individuelles :**
 - éviction de la collectivité des personnes ayant une infection SGA jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie,
 - antibioprophylaxie des contacts selon les mêmes modalités qu'autour d'un seul cas
 - en cas d'épidémie de varicelle concomitante, éviction des cas de varicelle et promotion de la vaccination varicelle des personnes non immunisées selon les recommandations de la HAS,
 - en cas d'épidémie de viroses respiratoires, éviction des cas.

- **en l'absence de contrôle de la situation épidémique par les précédentes mesures, trois modalités peuvent être considérées selon les cas :**
 - dépistage du portage du SGA chez les personnes contacts (enfants et adultes) par prélèvement pharyngé (les TROD en sont pas adaptés), traitement des personnes positives , et éviction jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie,
 - antibioprophylaxie de toutes les personnes appartenant au groupe où sont survenus les cas, quel que soit le type de contact avec les cas, ce qui peut s'étendre à l'ensemble des enfants et adultes de l'établissement. Éviction des personnes traitées jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie,
 - fermeture partielle ou totale de l'établissement pour une durée d'au moins 10 jours (correspondant au délai pour définir des cas groupés) et s'étendant jusqu'à 10 jours sans nouveau cas au sein du groupe concerné.

➤ **Conduite à tenir lors de cas groupés d'infections non invasives à SGA (scarlatine, angines, impétigo)**

L'identification de cas groupés d'infections non invasives à SGA (scarlatine, angines, impétigo) peut conduire à une alerte auprès de l'ARS concernée.

Schématiquement, en lien avec SpF, il s'agit ensuite, en fonction du nombre de cas et de leur gravité de :

- définir le nombre de cas sur les mois précédents et tenter de retrouver une source commune d'infection,
- informer les personnes travaillant ou vivant dans l'établissement, ainsi que les contacts des cas ou leurs familles,
- mettre en place et veiller à l'application des mesures nécessaires,
- assurer une veille épidémiologique jusqu'à la fin de l'épidémie, en s'assurant en particulier de l'absence de cas d'IISGA.

Les axes d'action qui peuvent guider la gestion de l'épidémie et qui doivent être adaptés à la situation comportent :

- **une communication auprès des personnes fréquentant l'établissement :**
 - information écrite et/ou orale des personnes de l'entourage ou de l'établissement (employés et usagers ou leurs parents) concernés. Un exemple de lettre d'information est proposé en annexe 9,
 - actualisation régulière de l'information selon l'évolution épidémique.
- **une promotion des mesures d'hygiène personnelle dans la collectivité concernée :**
 - hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique,
 - gestes de couverture de la bouche et du nez en cas d'éternuements,
 - nettoyage, désinfection et couverture des plaies cutanées,
 - port d'un masque chirurgical lors des activités calmes en milieu clos si possible (contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans).
- **des mesures environnementales :**
 - nettoyage régulier (une fois / jour au moins) de l'équipement et des jouets pouvant être en cause dans une transmission indirecte, avec des techniques adaptées (hypochlorite 1 000 ppm par exemple, lavage en machine à haute température, nettoyage vapeur...),
 - nettoyage plusieurs fois / jour des zones fréquemment touchées (poignées de porte, chasse d'eau des toilettes...),
 - aspiration quotidienne des tapis et moquettes,
 - en fin d'épidémie, effectuer un nettoyage global de l'ensemble de l'établissement,
 - veiller à la protection des personnels effectuant le nettoyage par un équipement spécial au besoin jetable,
 - remplacement éventuel des objets qui peuvent difficilement être nettoyés (stylos, petits jeux...),
 - aération régulière des locaux.
- **des mesures individuelles :**
 - exclusion des personnes ayant une infection SGA jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie,
 - il n'y a pas lieu de proposer une antibioprofylaxie aux sujets contacts en cas d'infection non invasive à SGA.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 7 juillet 2023 par la Commission spécialisée « maladies infectieuses et émergentes »,
21 membres qualifiés présents sur 22 membres qualifiés, aucun conflit d'intérêts signalé,
21 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.*

Références

1. Wright CM, Moorin R, Pearson G, Dyer J, Carapetis J, Manning L. Invasive Infections Caused by Lancefield Groups C/G and A Streptococcus, Western Australia, Australia, 2000-2018. *Emerg Infect Dis.* nov 2022;28(11):2190-7.
2. Amreen S, Brar SK, Perveen S, Chaudhry MR, AlBabtain S, Khan S. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulins in Management of Toxic Shock Syndrome: An Updated Literature Review. *Cureus* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 6 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/47828-clinical-efficacy-of-intravenous-immunoglobulins-in-management-of-toxic-shock-syndrome-an-updated-literature-review>
3. JAMA. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA.* 20 janv 1993;269(3):390-1.
4. Stevens D, Bryant A. Severe Streptococcus pyogenes Infections. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* . Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022.
5. Haute Autorité de santé. Avis du 27 février 2019 relatif à la prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_recommandations.pdf
6. Donders G, Greenhouse P, Donders F, Engel U, Paavonen J, Mendling W. Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *JCM.* 10 mai 2021;10(9):2043.
7. Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, Zenkhri F, et al. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 6 nov 2019;8(5):474-7.
8. UK, Health security agency. UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings [Internet]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1140766/Management-of-contacts-of-invasive-group-a-streptococcus.pdf
9. UK, Health security agency. Guidelines for the public health management of scarlet fever outbreaks in schools, nurseries and other childcare settings [Internet]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1148200/guidelines-for-public-health-management-scarlet-fever-outbreaks-january-2023_.pdf
10. World Health Organization. The current evidence for the burden of Group A Streptococcal diseases [Internet]. World Health Organization; 2005 [cité 24 avr 2023]. Report No.: WHO/FCH/CAH/05.07. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69063>
11. Craik N, Hla T, Cannon J, Moore H, Carapetis JR, Sanyahumbi A. Global Disease Burden of Streptococcus pyogenes. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, éditeurs. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd éd. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587099/>

12. Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill.* janv 2023;28(1):2200942.
13. van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson JA, et al. Increase in Invasive Group a Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatric Infectious Disease Journal.* avr 2023;42(4):e122-4.
14. Sherwood E, Vergnano S, Kakuchi I, Bruce MG, Chaurasia S, David S, et al. Invasive group A streptococcal disease in pregnant women and young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* juill 2022;22(7):1076-88.
15. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 24 avril 2020 relatif à l'adaptation des mesures barrières et de distanciation sociale à mettre en œuvre en population générale, hors champs sanitaire et médico-social, pour la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=806>
16. Santé publique France. Situation des infections invasives à streptocoque A en France au 26 mars 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/situation-des-infections-invasives-a-streptocoque-a-en-france-au-26-mars-2023>
17. Jung C. Etude « ISAI » : Invasive Group A Streptococcal Infection. Point d'étape [Internet]. Disponible sur: <https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites.02.prod.cyim.com/files/medias/documents/isai-120623-cj.pdf>
18. Cohen PJF, Rybak DA, Werner DA, Kochert DF, Cahn-Sellem DF, Gelbert DN, et al. Surveillance of non-invasive group A Streptococcus infections in French ambulatory pediatrics before and during the COVID-19 pandemic: a prospective multicenter study from 2018 to 2022. *International Journal of Infectious Diseases.* juin 2023;S1201971223006227.
19. Clegg HW, Dallas SD, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, et al. Extrapharyngeal group A Streptococcus infection: diagnostic accuracy and utility of rapid antigen testing. *Pediatr Infect Dis J.* août 2003;22(8):726-31.
20. Jung C, Amhis J, Levy C, Salabi V, Nacera B, Samia R, et al. Group A Streptococcal Paronychia and Blistering Distal Dactylitis in Children: Diagnostic Accuracy of a Rapid Diagnostic Test and Efficacy of Antibiotic Treatment. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 31 déc 2020;9(6):756-9.
21. Cohen R, Levy C, Bonacorsi S, Wollner A, Koskas M, Jung C, et al. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and rapid diagnostic test in group A streptococcal perianal infections in children. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2015;60(2):267-70.
22. Wollner A, Levy C, Benani M, Thollot F, Béchet S, Cohen J, et al. Use of group A streptococcal rapid diagnostic test in extra-pharyngeal infections. *Arch Pediatr.* nov 2014;21 Suppl 2:S84-86.
23. Gazzano V, Berger A, Benito Y, Freydiere AM, Tristan A, Boisset S, et al. Reassessment of the Role of Rapid Antigen Detection Tests in Diagnosis of Invasive Group A Streptococcal Infections. *J Clin Microbiol.* avr 2016;54(4):994-9.
24. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I, ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* mai 2011;170(5):639-44.

25. Mizuguchi Y, Taniguchi N, Takahashi A. Successful treatment of out-of-hospital cardiopulmonary arrest due to streptococcal toxic shock syndrome - effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation and the rapid antigen group A streptococcus test: a case report. *J Med Case Rep.* 1 sept 2018;12(1):244.
26. Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, Levy C, Bidet P, Cohen R, et al. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* déc 2021;27(12):1736-45.
27. Close RM, Sutcliffe CG, Galdun P, Reid A, Askew MR, Davidson AM, et al. Point-of-care molecular diagnostics for the detection of group A *Streptococcus* in non-invasive skin and soft tissue infections: a validation study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2022;103(4):115729.
28. Vannice KS, Ricaldi J, Nanduri S, Fang FC, Lynch JB, Bryson-Cahn C, et al. *Streptococcus pyogenes* pbp2x Mutation Confers Reduced Susceptibility to β -Lactam Antibiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 24 juin 2020;71(1):201-4.
29. Chochua S, Metcalf B, Li Z, Mathis S, Tran T, Rivers J, et al. Invasive Group A Streptococcal Penicillin Binding Protein 2x Variants Associated with Reduced Susceptibility to β -Lactam Antibiotics in the United States, 2015–2021. *Antimicrob Agents Chemother.* 20 sept 2022;66(9):e00802-22.
30. Fay K, Onukwube J, Chochua S, Schaffner W, Cieslak P, Lynfield R, et al. Patterns of Antibiotic Nonsusceptibility Among Invasive Group A *Streptococcus* Infections—United States, 2006–2017. *Clinical Infectious Diseases.* 6 déc 2021;73(11):1957-64.
31. Urbina T, Razazi K, Ourghanlian C, Woerther PL, Chosidow O, Lepeule R, et al. Antibiotics in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Antibiotics (Basel).* 13 sept 2021;10(9):1104.
32. Dhanasekara CS, Marschke B, Morris E, Kahathuduwa CN, Dissanaik S. Global patterns of necrotizing soft tissue infections: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* déc 2021;170(6):1718-26.
33. Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin Affects Group A *Streptococcus* Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis.* 30 mai 2016;jiw229.
34. Laho D, Blumental S, Botteaux A, Smeesters PR. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Front Pediatr.* 20 août 2021;9:697938.
35. White BP, Siegrist EA. Increasing clindamycin resistance in group A streptococcus. *The Lancet Infectious Diseases.* sept 2021;21(9):1208-9.
36. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, McIndoo E, Stevens DL. Emerging erythromycin and clindamycin resistance in group A streptococci: Efficacy of linezolid and tedizolid in experimental necrotizing infection. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* sept 2020;22:601-7.
37. Cortés-Penfield N, Ryder JH. Should Linezolid Replace Clindamycin as the Adjunctive Antimicrobial of Choice in Group A Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infection and Toxic Shock Syndrome? A Focused Debate. *Clinical Infectious Diseases.* 13 janv 2023;76(2):346-50.
38. Carvalhaes CG, Sader HS, Streit JM, Mendes RE. Five-year analysis of the *in vitro* activity of tedizolid against a worldwide collection of indicated species causing clinical infections: results

- from the Surveillance of Tedizolid Activity and Resistance (STAR) programme. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 5 sept 2022;4(5):dlac088.
39. Heil E. Role of Clindamycin Versus Linezolid for Serious Group A Streptococcal Infections [Internet]. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov; 8(Suppl 1): S771; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8644124/>
 40. Nakamura S, Yanagihara K, Kaneko Y, et al. A case of invasive group A Streptococcus infection which was successfully treated with linezolid [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15211868/>
 41. Rac H, Bojkian KD, Lucar J, Barber KE. Successful Treatment of Necrotizing Fasciitis and Streptococcal Toxic Shock Syndrome with the Addition of Linezolid. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:5720708.
 42. Barry JS, Burge JA, Byles DB, Morgan MS. Severe invasive beta haemolytic group A streptococcal cellulitis and eyelid necrosis treated with linezolid. *Br J Ophthalmol*. sept 2006;90(9):1204.
 43. Chen KH, Huang YT, Liao CH, Sheng WH, Hsueh PR. *In Vitro* Activities of Tedizolid and Linezolid against Gram-Positive Cocci Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections and Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2015;59(10):6262-5.
 44. Siemens N, Chakrakodi B, Shambat SM, Morgan M, Bergsten H, Hyldegaard O, et al. Biofilm in group A streptococcal necrotizing soft tissue infections. *JCI Insight*. 7 juill 2016;1(10):e87882.
 45. Bergsten H, Palma Medina LM, Morgan M, Moll K, Skutlaberg DH, Skrede S, et al. Adjunctive Rifampicin Increases Antibiotic Efficacy in Group A Streptococcal Tissue Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 oct 2021;65(11):e00658-21.
 46. Bergsten H, Madsen MB, Bergey F, Hyldegaard O, Skrede S, Arnell P, et al. Correlation Between Immunoglobulin Dose Administered and Plasma Neutralization of Streptococcal Superantigens in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 23 oct 2020;71(7):1772-5.
 47. Linner A, Darenberg J, Sjolín J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study. *Clinical Infectious Diseases*. 15 sept 2014;59(6):851-7.
 48. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 oct 2018;67(9):1434-6.
 49. Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L, Mertz D, et al. Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 déc 2022;12(12):e063023.
 50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. nov 2021;49(11):e1063-143.
 51. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-

- Associated Organ Dysfunction in Children: *Pediatric Critical Care Medicine*. févr 2020;21(2):e52-106.
52. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves [Internet]. ANSM. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
 53. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. déc 2018;8(1):88.
 54. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*. janv 2020;26(1):8-17.
 55. Huang C, Zhong Y, Yue C, He B, Li Y, Li J. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the clinical outcomes of necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 25 mars 2023;18(1):23.
 56. Hamburger M, Robertson OH. Expulsion of group A hemolytic streptococci in droplets and droplet nuclei by sneezing, coughing and talking. *Am J Med*. mai 1948;4(5):690-701.
 57. Gruteke P, van Belkum A, Schouls LM, Hendriks WD, Reubsaet FA, Dokter J, et al. Outbreak of group A streptococci in a burn center: use of pheno- and genotypic procedures for strain tracking. *J Clin Microbiol*. janv 1996;34(1):114-8.
 58. Daneman N, Green KA, Low DE, Simor AE, Willey B, Schwartz B, et al. Surveillance for hospital outbreaks of invasive group a streptococcal infections in Ontario, Canada, 1992 to 2000. *Ann Intern Med*. 21 août 2007;147(4):234-41.
 59. Daneman N, McGeer A, Low DE, Tyrrell G, Simor AE, McArthur M, et al. Hospital-acquired invasive group a streptococcal infections in Ontario, Canada, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. 1 août 2005;41(3):334-42.
 60. Greene CM, Van Beneden CA, Javadi M, Skoff TH, Beall B, Facklam R, et al. Cluster of deaths from group A streptococcus in a long-term care facility--Georgia, 2001. *Am J Infect Control*. mars 2005;33(2):108-13.
 61. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. déc 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
 62. SF2H. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes [Internet]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>
 63. Mearkale R, Saavedra-Campos M, Lamagni T, Usdin M, Coelho J, Chalker V, et al. Household transmission of invasive group A *Streptococcus* infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. *Eurosurveillance* [Internet]. 11 mai 2017 [cité 24 avr 2023];22(19). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30532>
 64. Adebajo T, Apostol M, Alden N, Petit S, Tunali A, Torres S, et al. Evaluating Household Transmission of Invasive Group A *Streptococcus* Disease in the United States Using Population-based Surveillance Data, 2013-2016. *Clin Infect Dis*. 17 mars 2020;70(7):1478-81.

65. Watts V, Balasegaram S, Brown CS, Mathew S, Mearkle R, Ready D, et al. Increased Risk for Invasive Group A *Streptococcus* Disease for Household Contacts of Scarlet Fever Cases, England, 2011–2016. *Emerg Infect Dis.* mars 2019;25(3):529-37.
66. Cordery R, Purba AK, Begum L, Mills E, Mosavie M, Vieira A, et al. Frequency of transmission, asymptomatic shedding, and airborne spread of *Streptococcus pyogenes* in schoolchildren exposed to scarlet fever: a prospective, longitudinal, multicohort, molecular epidemiological, contact-tracing study in England, UK. *The Lancet Microbe.* mai 2022;3(5):e366-75.
67. Khan F, Bai Z, Kelly S, Skidmore B, Dickson C, Nunn A, et al. Effectiveness and Safety of Antibiotic Prophylaxis for Persons Exposed to Cases of Invasive Group A Streptococcal Disease: A Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases.* 2 août 2022;9(8):ofac244.
68. Mosites E, Frick A, Gounder P, Castrodale L, Li Y, Rudolph K, et al. Outbreak of invasive infections from subtype emm26.3 group A *Streptococcus* among homeless adults—Anchorage, Alaska, 2016–2017. *Clin Infect Dis.* 19 mars 2018;66(7):1068-74.
69. DeMuri GP, Wald ER. The Group A Streptococcal Carrier State Reviewed: Still an Enigma. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 1 déc 2014;3(4):336-42.
70. Conseil Supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles. Avis du 18 novembre 2005 relatif à la conduite à tenir autour d'un ou de plusieurs cas, d'origine communautaire, d'infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoques du groupe A) [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_181105_streptococcus.pdf
71. Miller KM, Lamagni T, Cherian T, Cannon JW, Parks T, Adegbola RA, et al. Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. *Open Forum Infectious Diseases.* 15 sept 2022;9(Supplement_1):S31-40.
72. Gouvernement du Canada. Lignes directrices pour la prévention et le contrôle de la maladie invasive due au streptocoque du groupe A (supplément) [Internet]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2006-32/releve-maladies-transmissibles-canada.html>
73. New South Wales Health. Invasive Group A *Streptococcus* control guideline - Control guidelines [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/invasive-group-a-strep.aspx#section%207>
74. The Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of invasive group a streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: recommendations from the centers for disease control and prevention. *CLIN INFECT DIS.* 15 oct 2002;35(8):950-9.
75. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection: The Pediatric Infectious Disease Journal. déc 1999;18(12):1096-100.
76. Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive Group A Streptococcal Infections in Florida: *Southern Medical Journal.* oct 2003;96(10):968-73.
77. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of Clindamycin and Intravenous Immunoglobulin, and Risk of Disease in Contacts, in Invasive Group A Streptococcal Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 1 août 2014;59(3):358-65.

78. Couture-Cossette A, Carignan A, Mercier A, Desruisseaux C, Valiquette L, Pépin J. Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016. Santin M, éditeur. PLoS ONE. 23 oct 2018;13(10):e0206289.
79. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. The Lancet Infectious Diseases. mai 2021;21(5):697-710.
80. Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, et al. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. Clinical Infectious Diseases. 27 janv 2021;72(2):293-300.
81. Hamada S, Nakajima M, Kaszynski RH, Otaka S, Goto H, Matsui H, et al. Association between adjunct clindamycin and in-hospital mortality in patients with necrotizing soft tissue infection due to group A Streptococcus: a nationwide cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. févr 2022;41(2):263-70.
82. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Streptococcal Toxic Shock Syndrome—A Comparative Observational Study. CLIN INFECT DIS. avr 1999;28(4):800-7.
83. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases. 1 août 2003;37(3):333-40.
84. Mehta S, McGeer A, Low DE, Hallett D, Bowman DJ, Grossman SL, et al. Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. Chest. déc 2006;130(6):1679-86.
85. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous Immunoglobulin in Children with Streptococcal Toxic Shock Syndrome. CLIN INFECT DIS. nov 2009;49(9):1369-76.
86. Adalat S, Dawson T, Hackett SJ, Clark JE, In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. Archives of Disease in Childhood. 1 déc 2014;99(12):1078-82.
87. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, Lange T, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O, et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. Intensive Care Med. nov 2017;43(11):1585-93.
88. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis with Vasopressor-dependent Shock: A Propensity-Score Matched Analysis from 130 US Hospitals. CLINID. 29 déc 2016;ciw871.
89. Fernández-Galilea A, Estella Á, García-Garmendia JL, Loza A, Palacios-García I, Sierra-Camerino R, et al. Clindamycin but not Intravenous Immunoglobulins reduces mortality in a retrospective cohort of critically ill patients with bacteremic Group A Streptococcal infections. Rev Esp Quimioter. 27 sept 2022;35(5):475-81.
90. Centers for disease control and prevention. Group A Streptococcus Infections | Epidemiology and Control of Selected Infections | Infection Control | CDC [Internet]. 2022 [cité 24 av

2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/healthcare-personnel/selected-infections/group-a-strep.html>

91. Agence de santé, publique du Canada. Guidelines for the Prevention and Control of Invasive Group A Streptococcal Disease [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/06pdf/32s2_e.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : EMERY, Grégory (DGS) > **De la part de** SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : jeudi 16 février 2023 13:37

À : LEPELLETIER, Didier; HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Actualisation des recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection à streptocoque du groupe A

Monsieur le Président, Cher Didier,

Le streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*, SGA) est le plus souvent responsable d'infections non invasives bénignes, comme les angines érythémateuses ou érythémato-pultacées, l'impétigo ou la scarlatine. Dans de plus rares cas, le SGA est responsable d'infections invasives (IISGA) potentiellement graves (bactériémies, infections cutanées nécrosantes, arthrites...), dont certaines peuvent se compliquer d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS), dû à la production d'une toxine.

La conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas, d'origine communautaire, d'infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoques du groupe A) est décrite dans l'[avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 18 novembre 2005](#).

Depuis cet avis, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) se sont considérablement développés dans la prise en charge des angines à SGA et certaines thérapeutiques citées dans cet avis ne sont plus commercialisées. Par ailleurs, les données du réseau de laboratoires hospitaliers « EPIBAC » montrent une augmentation régulière des IISGA depuis près de 20 ans, passant de 1,2 cas/100 000 habitants en 2000 à 4,4 cas/100 000 habitants en 2019 (soit environ 2500 cas tous âges confondus). De plus, après une baisse de l'incidence en 2020 et 2021, en lien avec les mesures barrières mises en place en population générale lors de l'épidémie de COVID-19, une recrudescence des cas d'IISGA, notamment pédiatriques, a été rapportée en France et dans plusieurs pays européens à l'automne 2022. Enfin, cet avis ne précise pas la conduite à tenir autour de cas groupés d'infections non invasives à SGA.

Dans ce contexte et comme annoncé en réunion de sécurité sanitaire le 8 février 2023, [je souhaite que vous actualisiez les recommandations relatives à la conduite à tenir autour des cas d'infections à *Streptococcus pyogenes*](#) en précisant notamment :

- La place du TROD angine pour le diagnostic des infections à SGA ;
- La prise en charge des cas d'IISGA (antibiothérapie) ;
- Les définitions de cas et de personne contact à risque de forme invasive ;
- La prise en charge des personnes contacts à risque de forme invasive (prophylaxie, dépistage);
- La conduite à tenir autour de cas groupés d'infections à SGA, y compris en cas de formes simples type scarlatine, impétigo ou angine.

Vous pourrez vous entourer des avis des experts des sociétés savantes compétentes, vous appuyer sur les recommandations internationales déjà publiées et sur les équipes de Santé publique France et du Centre National de Référence (CNR) en charge de la surveillance des streptocoques.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis **d'ici le 30 juin 2023** afin d'anticiper la prochaine saison automno-hivernale.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Amicalement,

Dr Grégory EMERY

Directeur général adjoint de la santé

Ministère de la santé et de la prévention

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarite-sante.gouv.fr



Annexe 2 : composition du groupe de travail

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME, copilote du groupe de travail

François CARON, HCSP, Cs MIME

Laure FONTENEAU, SpF

Sabine HENRY, HCSP, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME pilote du groupe de travail

Céline PLAINVERT, CNR des streptocoques

Dominique PLOIN, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, HCSP, Cs MIME

Asmaa TAZI, CNR des streptocoques

Nicolas VIGNIER, HCSP, Cs MIME

Annexe 3 : rappel des recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France de 2005 [70]

Définition des cas d'IISGA :

- *Cas certain*: isolement bactériologique d'une souche de *S. pyogenes* à partir d'un liquide ou d'un site normalement stérile, à l'exception d'une phlyctène d'érysipèle simple sans nécrose
- *Cas probable* :
 - Isolement bactériologique d'un *S. pyogenes* à partir d'un site habituellement non stérile (exemples : peau, voies respiratoires hautes, vagin) ET nécrose extensive des tissus mous
 - Isolement bactériologique d'un *S. pyogenes* d'un site ou d'un échantillon biologique habituellement non stérile (exemples : peau, voies respiratoires hautes, vagin) ET syndrome de choc toxique streptococcique sans autre cause retrouvée
 - Cas survenant dans l'entourage d'un cas certain ou probable d'IISGA présentant des signes évocateurs d'une infection invasive ou d'un syndrome de choc toxique streptococcique sans autre cause retrouvée même en l'absence d'isolement d'une bactérie
- *Cas possible* : signes cliniques en faveur d'une IISGA sévère (choc évocateur, dermo-hypodermite nécrosante) sans isolement bactériologique et sans cause retrouvée

Définition des sujets contacts :

- personnes vivant au domicile
- personnes ayant des contacts physiques intimes
- personnes ayant vécu des situations reproduisant les contacts de type intra-familial : crèche, institution pour personnes âgées, pratique d'un sport à contact physique prolongé ET ayant eu un contact dans les 7 jours précédant la maladie du cas jusqu'à la fin des 24 heures suivant le début du traitement spécifique.

Les collègues de travail, voisins de palier, camarades de classe ou de jeux n'étaient pas considérés comme des sujets contacts.

Annexe 4 : définitions dans d'autres pays

Dans le monde, les définitions de cas et des sujets contacts varient selon les pays.

1) Définitions de cas

- **Royaume-Uni** [8]

Cas confirmé :

- Isolement d'un *S. pyogenes* par culture ou technique moléculaire (PCR) dans un tissu normalement stérile comme le sang, le LCR, un épanchement articulaire, pleural, ou péricardique, l'os, l'endomètre ou dans des tissus profonds lors d'une intervention chirurgicale ou en post-mortem
- OU présentation sévère (choc, fasciite nécrosante, pneumonie, arthrite septique, méningite, péritonite, ostéomyélite, myosite, sepsis puerpéral) et isolement d'un *S. pyogenes* dans un tissu normalement non stérile comme gorge, les crachats, le vagin, les plaies)

Cas probable :

- Présentation sévère (choc, fasciite nécrosante, pneumonie, arthrite septique, méningite, péritonite, ostéomyélite, myosite, sepsis puerpéral)
 - o ET absence d'identification d'un *S. pyogenes*
 - o ET *S. pyogenes* considéré comme la cause la plus probable par le clinicien OU lien épidémiologique avec un cas confirmé d'infection à *S. pyogenes*

- **États-Unis** [71]

Cas confirmé :

- Isolement d'un *S. pyogenes* par culture ou technique moléculaire (PCR) dans un tissu normalement stérile comme le sang, le LCR, un épanchement articulaire ou péritonéal, l'os, un tissu profond

Cas probable :

- Présentation sévère (comme choc, fasciite nécrosante, sepsis puerpéral) ET sans autre étiologie ET isolement d'un *S. pyogenes* dans un tissu normalement non stérile comme gorge, les crachats, le placenta, le col utérin, les plaies, les abcès cutanés ou sous-cutanés)

- **Canada** [72]

Cas confirmé :

- Confirmation en laboratoire de l'infection avec ou sans preuve clinique de maladie invasive. La confirmation en laboratoire nécessite l'isolement du streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) à partir d'un site normalement stérile.

Cas probable :

- Maladie invasive en l'absence d'une autre cause établie avec isolement de SGA dans un site non stérile.

- **Australie** [73]

les cas confirmés sont ceux pour lesquels, il y a eu :

Isolement d'un *S. pyogenes* par culture ou technique moléculaire (PCR) dans un tissu normalement stérile, y compris les tissus profonds ou lors d'une chirurgie.

2) Sujets contacts

- **Royaume-Uni [8]**

Personnes ayant eu un contact prolongé de type domiciliaire dans les 7 jours qui précèdent le diagnostic (c'est-à-dire pour un cas confirmé : le jour du prélèvement, pour un cas index diagnostiqué en post-mortem : le jour du début des signes, pour un cas probable : le jour de l'hospitalisation ou à défaut le jour de début des signes) chez le cas index jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie du cas index

Exemples :

- Personnes ayant passé une nuit dans le même domicile (considérer également la situation où le cas index a passé une nuit dans un autre domicile : considérer comme contacts les personnes vivant dans cet autre domicile)
 - Élèves dormant dans le même dortoir
 - Partenaires intimes
 - En cité universitaire, personnes ayant partagé la même cuisine/coin repas
 - En milieu de soins, personnes ayant partagé la même chambre
 - En milieu scolaire et établissement pour enfants, enfants du même groupe ou classe, ou ayant des activités partagées fréquentes ou prolongées
 - Chez une assistante maternelle, l'ensemble des personnes vivant au domicile et tous les enfants fréquentant le domicile
 - Dans certaines institutions (prisons, camps militaires, camps de réfugiés, unités d'hébergement pour personnes sans domicile fixe...), personnes ayant eu des contacts rapprochés et/ou prolongés, ou des contacts comportant des risques d'effraction cutanée (par exemple, ayant pratiqué des sports à risque : sports de combat, rugby, lutte...)
 - Lors de trajets en commun, informer si possible et discuter une antibioprophylaxie aux personnes ayant voyagé plus de 8 heures en contact rapproché du cas index (ex : sièges d'à côté dans un bus, rangées du cas index et celles de part et d'autre dans un avion...)
 - de varicelle ou grippe : mesures d'isolement et de prévention spécifiques
- **États-Unis [74]**, les contacts domiciliaires sont les personnes qui ont séjourné plus de 24 heures dans le même domicile que le cas index dans les 7 jours précédant le début des signes chez celui-ci.

- **Canada [72]**

Sont considérés comme contacts étroits les personnes exposées au cas durant la période s'étendant du 7^e jour précédant l'apparition des symptômes chez le cas jusqu'à 24 heures après le début du traitement antimicrobien chez le cas :

- contacts familiaux d'un cas qui ont passé avec le cas au moins 4 heures/jour en moyenne au cours des 7 derniers jours ou 20 heures/semaine,
- personnes ne faisant pas partie du ménage qui ont couché dans le même lit que le cas ou ont eu des relations sexuelles avec le cas,
- personnes qui ont eu des contacts muqueux directs avec les sécrétions orales ou nasales d'un cas (p. ex., bouche-à-bouche, baiser bouche ouverte) ou un contact direct non protégé avec une lésion cutanée ouverte chez le cas,
- utilisateurs de drogues par injection qui ont partagé des aiguilles avec le cas,
- certains contacts dans les établissements de soins de longue durée,

- certains contacts dans les services de garde d'enfants,
- certains contacts dans les hôpitaux.
- **Australie** [73] les sujets contacts sont :

Sujets pour lesquels un contact a eu lieu dans les 7 jours qui précèdent les premiers signes du cas index ou dans les 24 heures suivant le début de l'antibiothérapie du cas index ET :

- vivant sous même toit,
- dormant dans un dortoir partagé (internat),
- ayant eu un temps partagé avec le cas index équivalent à ces situations.

Annexe 5. Principales études sur la clindamycine dans les IISGA

Référence	Modalité d'étude	Principaux résultats
Zimbelman J <i>et al.</i> [75]	19 cas d'IISGA de l'enfant	Évolution significativement meilleure si clindamycine associée à une bêta-lactamine
Mulla ZD <i>et al.</i> [76]	257 cas d'IISGA en Floride	Clindamycine associée à une réduction significative de la mortalité en cas de fasciite nécrosante (OR 0,11 [IC95 % : 0,01-0,89], mais pas en cas d'autre IISGA)
Carapetis JR <i>et al.</i> [77]	84 cas d'IISGA en Australie	Mortalité plus faible lorsque clindamycine (15 % vs 39 %) mais non significative en analyse multivariée (manque de puissance)
Linnér <i>et al.</i> [47]	Analyse rétrospective de 67 cas de STSS d'une cohorte prospective d'IISGA	Reprise des patients de Darenberg <i>et al.</i> [71] En analyse multivariée, le traitement par Clindamycine chez les patients avec STSS est associé à une survie plus importante (OR 8,6 [IC95 % 1,8-40,4])
Couture-Cassette A <i>et al.</i> [78]	249 cas d'IISGA au Québec	Clindamycine dans premières 24 h après l'admission associée à une réduction significative de la mortalité (aOR 0,04 [IC 95 % : 0,003-0,55])
Babiker A <i>et al.</i> [79]	1079 cas d'IISGA aux États-Unis (343 traités par clindamycine) Score propension	Mortalité significativement plus faible si clindamycine associée à une bêta-lactamine (6,5 % vs 11 %, a OR 0,44 [IC95 % : 0,23-0,81], même après exclusion des patients avec choc ou fasciite nécrosante (2,6 % vs 6,1 %, aOR 0,40 [IC95 % : 0,15-0,91])
Bruun T <i>et al.</i> [80]	153 cas d'infection nécrosante des tissus mous en Scandinavie	Pas d'association entre clindamycine et mortalité à 3 mois
Hamada S <i>et al.</i> [81]	404 cas d'infections nécrosantes des tissus mous au Japon Score de propension	Pas d'association entre clindamycine dans les premières 24 h après admission et mortalité hospitalière ou survie à 3 mois

Bartoszko JJ <i>et al.</i> [49]	Revue systématique et méta-analyse Patients avec STSS	Clindamycine associée à une réduction significative de la mortalité (OR 0,14 [IC95 % : 0,06-0,37], qualité d'évidence faible)
Cortes-Penfield N <i>et al.</i> [37]	Méta-analyse Patients avec IISGA	Clindamycine associée à une réduction significative de la mortalité à 3 mois (OR 0,45 [IC95 % : 0,27-0,78])

Annexe 6 : Principales études sur IVIG dans les IISGA

Etude	Caractéristiques de l'étude	Principaux résultats	Commentaires
Kaul <i>et al.</i> 1999 [82]	<ul style="list-style-type: none"> Cas-contrôles, rétrospective 1992-1995 53 patients avec STTS 21 traités par IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> aOR = 8,1 [IC95 % : 1,6-45] des IVIG sur mortalité à J30 aOR = 5,5 [IC95 % : 0,98-30] des IVIG sur mortalité à J30 chez les seuls traités par clindamycine 	<ul style="list-style-type: none"> Différence significative inter-groupe sur traitement par clindamycine Doses et intervalles entre doses IVIG variables
Darenberg <i>et al.</i> 2003 [83]	<ul style="list-style-type: none"> RCT 1999-2001 21 adultes avec TSS IVIG 1 g/kg J1, 0,5 g/kg J2-3 vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité à J28 patients avec SGA : IVIG 11,5 % vs placebo 30 % (NS) 	<ul style="list-style-type: none"> Arrêt prématuré par manque de patients TTS pas toujours dû au SGA
Mehta <i>et al.</i> 2006 [84]	<ul style="list-style-type: none"> Revue de cas, rétrospective 1992-2002 62 adultes avec IISGA admis en unité de soins intensifs 	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'impact des IVIG sur mortalité 	
Shah <i>et al.</i> 2009 [85]	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte, rétrospective 2003-2007 192 enfants < 18 ans ayant STTS 84 enfants traités par IVIG Score propension avec ou sans IVIG ajusté sur âge, genre, ethnie, comorbidité dont varicelle, marqueurs de gravité 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de différence sur mortalité (4,5 % dans les deux groupes) 	<ul style="list-style-type: none"> Définition de cas floue (base de données administrative) Gravité variable Dose IVIG variable (1 fois ou 1 fois/j pendant 3 jours)
Linner <i>et al.</i> 2014 [47]	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte, rétrospective 2002-2004 67 adultes avec STSS 23 patients traités par IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> aOR = 5,6 [IC95 % : 1,2-26,9] des IVIG sur mortalité à J28 	<ul style="list-style-type: none"> Reprend des patients de Darenberg <i>et al.</i> Différences significatives inter-groupes sur age, fasciites nécrosantes, érysipèle, chirurgie Timing, dose et durée IVIG variables

Carapetis et al. 2014 [77]	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte, rétrospective • 2002-2004 • 84 IISGA « sévères » (STSS, FN, choc septique, cellulite avec choc) enfants et adultes • 14 patients traités par IVIG (FN +/- STSS, STSS seul) 	<ul style="list-style-type: none"> • OR = 0,28 [IC95 % : 0,10-0,80] sur mortalité de clindamycine +/- IVIG (NS en multivarié) • Pas de différence significative 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez patients traités par clindamycine, pas de différence entre ceux avec ou sans IVIG, après ajustement sur âge et STSS
Adalat et al. 2014 [86]	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de cas, rétrospective • 2008-2009 • 49 enfants avec TSS, 29 STSS (18 confirmés) • IVIG 10 enfants 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de comparaison 	
Madsen et al. 2017 [87]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • 2014-2016 • 100 patients adultes avec infection nécrosante des tissus mous admis en USI • IVIG : 25 g /j pdt 3 jours, vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence sur mortalité à J28, 90 ou 180 • Pas de différence sur score de bien être auto-administré à J180 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocentrique • Définition de nécrose visuelle par le chirurgien • Microbiologie variable
Kadri et al. 2017 [88]	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte, rétrospective • 2010-2014 • 4127 adultes avec fasciite nécrosante + choc dépendant de vasopresseurs • 164 patients traités par IVIG • Score propension 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence sur mortalité hospitalière, y compris chez seuls patients traités par clindamycine, ou selon le germe (SGA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence sur groupes appareillés
Fernandez-Galilea et al. 2022 [89]	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de cas, rétrospective • 2014-2019 • 57 adultes avec IISGA (hémoculture positive à SGA), admis en USI • 11 traités par IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG non significatif sur mortalité hospitalière 	

SGA: streptocoque du groupe A, STSS : streptococcal toxic shock syndrome, TSS : toxic shock syndrome, IISGA : infections invasives à streptocoque du groupe A, FN : fasciite nécrosante, IVIG : Immunoglobulines intraveineuses, RCT : essai randomisé contrôlé, USI : unité de soins intensifs, NS : non significatif

Annexe 7 : rappel des recommandations d'antibioprophylaxie en France (avis du CSHPF de 2005) et dans d'autres pays

1) En France, depuis 2005 [70] :

Une antibioprophylaxie est proposée pour :

- les sujets contacts d'un cas certain, possible ou probable ayant un facteur de risque d'infection invasive
 - Âge de plus de 65 ans
 - Varicelle évolutive
 - Lésions cutanées étendues dont brûlures
 - Toxicomanie intraveineuse
 - Pathologie évolutive (diabète, cancer, hémopathie, infection par le VIH, insuffisance cardiaque)
 - Corticothérapie orale à des doses équivalentes à plus de 5 mg/kg/jour de prednisone pendant plus de 5 jours (traitements récents) ou à plus de 0,5 mg/kg/jour de prednisone pendant plus de 30 jours (traitements prolongés)
- L'ensemble des contacts vivant sous le même toit qu'un cas, lorsqu'un d'entre eux nécessite une antibioprophylaxie

Il n'est pas proposé d'antibioprophylaxie pour les sujets contacts sans facteur de risque

Les modalités de l'antibioprophylaxie sont par ordre de priorité :

1. Céphalosporines orales de 2^{ème} ou 3^{ème} génération pendant 8-10 jours :
 - céfotiam-hexétil
 - ou cefpodoxime
 - ou cefuroxime axétil
2. Macrolides et apparentés
 - azithromycine pendant 3 jours
 - ou clindamycine pendant 10 jours
3. Pénicilline V ET rifampicine
 - Pénicilline V pendant 10 jours
 - ET rifampicine pendant les 4 derniers jours (J7-J10) de la pénicilline

2) Aux États-Unis [90]

Une antibioprophylaxie est proposée pour :

- Les sujets de l'entourage d'un cas ayant un facteur de risque d'infection invasive
 - Age de plus de 65 ans
 - Infection à VIH
 - Diabète
 - Varicelle < 10 jours
 - Cancers

- Maladies cardiaques
 - Toxicomanie intraveineuse
 - Traitement corticoïde
- Tous les membres de l'entourage s'il existe un sujet à risque dans celui-ci

L'antibioprophylaxie repose sur l'un des schémas suivant :

- benzathine pénicilline intramusculaire 1 jour + rifampicine orale 4 jours
- clindamycine 10 jours
- azithromycine 5 jours

3) Au Canada [91]

Une antibioprophylaxie est recommandée pour les sujets suivants, s'ils ont eu un contact dans les 7 jours qui ont précédé le début des symptômes et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie du cas index :

- Sujets de l'entourage ayant passé 4 heures / jour en moyenne sur 7 jours ou plus de 20 heures / semaine avec le cas index
- Sujets ayant partagé le même lit ou ayant eu des relations sexuelles avec le cas index
- Sujets ayant eu un contact muqueux (nasal ou oral) ou un contact direct non protégé avec une lésion cutanée ouverte du cas index
- Toxicomanes intraveineux ayant partagé des seringues avec le cas index
- Sujets vivant dans le même centre, long séjour, sous certaines conditions (en particulier lorsque colonisé au niveau du pharynx par un SGA)
- Garderie d'enfants par une assistante maternelle : la famille de l'assistante maternelle et les autres enfants fréquentant la même assistante maternelle que le cas index
- Collectivité d'enfants : sous certaines conditions, en particulier en cas d'épidémie de varicelle

L'antibioprophylaxie repose sur :

- Une céphalosporine de 1ère génération en priorité (cephalexine, cephadroxil, cephradine) pendant 10 jours
- Alternatives
 - Érythromycine 10 jours
 - Clarithromycine 10 jours
 - Clindamycine 10 jours

4) En Australie (Nouvelle-Galles du Sud) [73]

Une antibioprophylaxie n'est proposée systématiquement qu'en cas d'IISGA survenant dans une diade mère-nouveau-né, et lorsqu'au moins deux cas surviennent dans un entourage dans les

7 jours qui précèdent le début des signes et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie des cas index.

Elle repose au choix sur :

- benzathine benzylpénicilline 1 injection intramusculaire
- ou cefalexine 10 jours
- ou azithromycine 5 jours

5) Au Royaume-Uni [8]

Une antibioprofylaxie est proposée aux contacts suivants :

- Les femmes enceintes de plus de 37SA
- Les nouveau-nés (jusqu'à 28 jours de vie)
- Les femmes dans les 28 jours qui suivent l'accouchement
- Les personnes âgées de plus de 75 ans
- Les personnes ayant une varicelle dans les 7 jours qui précèdent le début des signes chez le cas index jusqu'à 2 jours après le début de l'antibiothérapie du cas index
- Les personnes vivant dans un domicile où deux cas d'IISGA ou plus sont survenus

L'antibioprofylaxie repose sur :

- pénicilline V orale 10 jours, en priorité
- alternatives :
 - enfants 0-6 mois : clarithromycine 10 jours
 - enfants > 6 mois, adultes : azithromycine 5 jours
 - femmes enceintes et dans les 28 jours du post-partum : érythromycine

L'antibioprofylaxie des contacts est à débiter dès le diagnostic du cas index (au mieux dans les premières 24 heures) et jusqu'à 10 jours après le diagnostic.

Il faut également informer la personne contact et son médecin traitant d'être vigilant sur le risque d'infection à SGA (maintenir un seuil de suspicion bas) dans les 30 jours qui suivent le contact.

Annexe 8. Exemple de lettre d'information lorsque plusieurs cas d'IISGA surviennent dans une collectivité d'enfants

Chers parents,

Une ou plusieurs personnes de l'établissement que fréquente votre enfant ont présenté une infection grave à Streptocoque A.

Actuellement, il n'y a pas lieu de modifier l'organisation de l'accueil de votre enfant, ni de le garder au domicile.

Le Streptocoque A est une bactérie présente dans la gorge ou sur la peau de beaucoup de personnes sans que celles-ci ne soient malades, mais il peut parfois occasionner une infection.

Les infections le plus courantes dues au streptocoque A sont banales et souvent peu graves : angine, scarlatine, infection de la peau (impétigo). Elles se manifestent par de la fièvre, un mal de gorge, une rougeur de la peau ou une éruption de boutons sur le corps.

Si votre enfant présente l'un de ces signes dans le mois qui vient, nous vous conseillons de consulter un médecin en amenant cette lettre. Le médecin pourra pratiquer des tests de diagnostic et proposer un traitement antibiotique s'il pense qu'il s'agit d'une infection à streptocoque A.

Si votre médecin diagnostique une infection par le streptocoque A, votre enfant devra garder le domicile jusque 24 heures après le début des antibiotiques.

Dans certains cas, le Streptocoque A peut donner une infection plus grave qui peut être dangereuse. C'est ce que l'on appelle une infection invasive.

Le risque que votre enfant en ait une lui aussi, est très faible mais il est important que vous en connaissiez les signes pour consulter rapidement s'ils apparaissent. Il s'agit de :

- Une fièvre élevée avec une grande fatigue et des changements de la couleur de la peau (plus pâle, avec des marbrures)
- Des douleurs musculaires importantes
- Une plaie ou une blessure avec une peau autour qui devient très rouge voire un peu noire, et qui est enflée et douloureuse
- Une diarrhée importante ou des vomissements répétés sans cause évidente

Si quelqu'un dans votre entourage présente ces signes, consultez rapidement dans un centre d'urgences ou appelez le 15.

L'établissement qui accueille votre enfant est en lien avec les spécialistes médicaux de l'Agence Régionale de Santé pour mettre en place les mesures nécessaires au contrôle de l'infection et assurer le meilleur suivi des enfants. Il vous tiendra au courant de la suite de l'évolution.

Annexe 9. Exemple de lettre d'information lorsque plusieurs cas d'infection non invasive à SGA surviennent dans une collectivité d'enfants

Chers parents,

Une ou plusieurs personnes de l'établissement que fréquente votre enfant ont présenté une infection à Streptocoque A.

Actuellement, il n'y a pas lieu de modifier l'organisation de l'accueil de votre enfant, ni de le garder au domicile.

Le Streptocoque A est une bactérie présente dans la gorge ou sur la peau de beaucoup de personnes sans que celles-ci ne soient malades, mais il peut parfois occasionner une infection.

Les infections les plus courantes dues au streptocoque A sont banales et souvent peu graves : angine, scarlatine, infection de la peau (impétigo). Elles se manifestent par de la fièvre, un mal de gorge, une rougeur de la peau ou une éruption de boutons sur le corps. Ce sont celles qui ont été observées dans l'établissement que fréquente votre enfant.

Si votre enfant présente l'un de ces signes dans le mois qui vient, nous vous conseillons de consulter un médecin en amenant cette lettre. Le médecin pourra pratiquer des tests de diagnostic et proposer un traitement antibiotique s'il pense qu'il s'agit d'une infection à streptocoque A.

Si votre médecin diagnostique une infection par le streptocoque A, votre enfant devra garder le domicile jusqu'à 24 heures après le début des antibiotiques.

Dans certains cas, le Streptocoque A peut donner une infection plus grave qui peut être dangereuse. C'est ce que l'on appelle une infection invasive. Il n'y en a pas eu dans l'établissement que fréquente votre enfant, mais il est important que vous en connaissiez les signes pour consulter rapidement s'ils apparaissaient. Il s'agit de :

- Une fièvre élevée avec une grande fatigue et des changements de la couleur de la peau (plus pâle, avec des marbrures)
- Des douleurs musculaires importantes
- Une plaie ou une blessure avec une peau autour qui devient très rouge voire un peu noire, et qui est enflée et douloureuse
- Une diarrhée importante ou des vomissements répétés sans cause évidente

Si quelqu'un dans votre entourage présente ces signes, consultez rapidement dans un centre d'urgences ou appelez le 15.

L'établissement qui accueille votre enfant est en lien avec les spécialistes médicaux de l'Agence Régionale de Santé pour mettre en place les mesures nécessaires au contrôle de l'infection et assurer le meilleur suivi des enfants. Il vous tiendra au courant de la suite de l'évolution.

Avis produit par le HCSP

Le 7 juillet 2023

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr