

# *Streptococcus agalactiae*

## **Items de l'ECN concernés**

- N°22
- N°26
- N°31
- N°148

# 1. Classification

---

*Streptococcus agalactiae* appartient au phylum des *Firmicutes*, à l'ordre des *Lactobacillales*, à la famille des *Streptococcaceae* et au genre *Streptococcus*.

C'est un coque à Gram positif en chaînette,  $\beta$ -hémolytique (Fig. 1). Il appartient au groupe B de la classification de Lancefield (1966), qui est basée sur la nature antigénique d'un composé pariétal des streptocoques, le polyside C. Il est également appelé streptocoque du groupe B.

*S. agalactiae* possède une capsule qui permet actuellement de différencier dix sérotypes : Ia, Ib, II à IX. Le sérotype III est celui majoritairement impliqué dans les infections néonatales bactériennes précoces représentant environ 50% des souches. Phylogénétiquement, l'espèce est constituée de cinq lignées majeures appelées complexes clonaux (CC) - CC1, CC8, CC17, CC19, CC23. Les souches de CC17 (dites aussi de séquence type 17 = ST17) sont les plus aptes à induire des infections invasives (septicémie et méningite) chez le nouveau-né.

# 2. Modes de transmission et épidémiologie

---

*S. agalactiae* est un pathogène opportuniste pour les animaux d'élevage et les humains. Il colonise asymptomatiquement les voies digestives et génito-urinaires de 10 à 30% de la population humaine. *S. agalactiae* est la principale cause d'infections invasives chez les nouveau-nés principalement par transmission maternelle. En effet, la colonisation vaginale, transitoire ou intermittente, est à l'origine des infections maternelles et néonatales. Le nouveau-né de patientes colonisées sera à son tour colonisé dans 30 à 80% des cas. La voie transplacentaire hématogène est rare au cours d'une bactériémie maternelle. La voie ascendante par transmission verticale materno-foetale à partir du portage vaginal (transmission foetale) ou au passage de la filière génitale maternelle (transmission néonatale) est la plus fréquente. Seuls 1 à 5% des nouveau-nés colonisés développeront une infection néonatale.

*S. agalactiae* peut également être responsable d'infections de la femme enceinte.

Plus récemment, il est apparu comme une cause émergente de maladies invasives chez les adultes immunodéprimés et âgés.

De 2010 à 2016, l'incidence des infections invasives à *S. agalactiae* en France est restée stable autour de 3,3/100 000 habitants. En 2016, elle est d'environ 65/100 000 chez les moins de 1 an. L'incidence des infections néonatales précoces (INP < 7 jours) a fortement diminué depuis la fin des années 1990 tandis que celle des infections néonatales tardives (INT : 7 jours-3 mois) reste stable, voire augmente discrètement. Concernant l'incidence des infections chez les personnes âgées (> 75 ans), elle est d'environ 18/100 000.

# 3. Physiopathologie

---

Le nouveau-né se contamine lors de l'accouchement par inhalation et ingestion des sécrétions vaginales et du liquide amniotique contaminé. L'INP se manifeste par une pneumopathie qui peut évoluer vers une bactériémie (Fig. 2). En revanche, l'INT est le plus souvent due au CC-17 et se caractérise par une bactériémie avec un risque élevé d'évolution

vers une méningite. La porte d'entrée est pulmonaire pour les infections précoces et à priori digestive pour les infections tardives.

Le développement d'une infection à *S. agalactiae* repose sur la réussite de la colonisation bactérienne de l'épithélium vaginal, puis de celle des barrières épithéliales (pulmonaires et intestinales) du nouveau-né avant de les franchir afin d'atteindre la circulation systémique et la résistance. La bactérie doit alors échapper au système immunitaire de l'hôte avant de franchir la barrière hémato-encéphalique. Afin de contourner ces obstacles, *S. agalactiae* exprime différents facteurs de virulence à la surface cellulaire et en sécrète d'autres dans le milieu extracellulaire.

### 3.1. Adhérence aux cellules de l'hôte

L'infection néonatale débute avec la colonisation du tractus génital de la femme enceinte. *S. agalactiae* possède des facteurs lui permettant d'adhérer à une variété de cellules humaines, telles que les cellules épithéliales vaginales, pulmonaires et digestives, les cellules de la barrière foeto-placentaire et celles formant l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique. Ces facteurs d'adhérence reposent sur des protéines hydrophobes de la surface bactérienne, dont des ligands du fibrinogène et de la fibronectine. De plus, *S. agalactiae* possède des pili qui joueraient un rôle dans l'adhérence aux cellules de la barrière hémato-encéphalique.

### 3.2. Invasion cellulaire

La capacité de *S. agalactiae* à franchir les barrières cellulaires dépend du potentiel de virulence de la souche. L'invasion cellulaire par un mécanisme de transcytose est médiée par les composants de cytosquelette et par différentes protéines de surface. Après pénétration dans la cellule, *S. agalactiae* entraîne la lyse cellulaire par effet cytolytique de la  $\beta$ -hémolysine/cytolysine qui forme des pores dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique. *S. agalactiae* peut également traverser la barrière épithéliale de l'hôte par une voie paracellulaire.

### 3.3. Echappement au système immunitaire

La réponse immunitaire de l'hôte est conditionnée par les opsonines et les cellules phagocytaires qui coopèrent à l'élimination des bactéries. Les IgG et le complément contribuent au mécanisme d'opsonisation. Un déficit combiné des défenses immunitaires humorales et cellulaires chez le nouveau-né contribue à sa susceptibilité accrue pour les infections à *S. agalactiae*.

En outre, *S. agalactiae* échappe à la réponse immunitaire de l'hôte, avec implication de la  $\beta$ -hémolysine/cytolysine et des protéines de surface qui inhibent les défenses de l'hôte en fixant les immunoglobulines et le complément, telles les protéines  $\beta$ , ScpB, CspA et BibA. *S. agalactiae* est également capable de se protéger des peptides antimicrobiens tels que les défensines et cathélicidines par l'incorporation de résidus D-alanine au niveau des acides lipotéichoïques et par la protéine de liaison aux pénicillines PBP1a.

La capsule polysaccharidique permet de protéger la bactérie de la réponse immunitaire par différents mécanismes. L'acide sialique entrant dans la structure des composés polyosidiques capsulaires, augmente l'affinité du C3b pour le facteur H, entraînant le blocage de la voie alterne du complément et inhibant la phagocytose de la bactérie. De plus, par son mimétisme moléculaire, l'acide sialique protège la bactérie d'une reconnaissance par le système immunitaire. D'autre part, la capsule rend les composants de la paroi bactérienne, capables de déclencher la réponse immune, moins accessibles aux cellules immunitaires.

## 4. Clinique

---

### 4.1. Chez le nouveau-né

Chez le nouveau-né, deux syndromes cliniques distincts sont différenciés : un syndrome précoce et un tardif. Ces deux syndromes présentent, au-delà d'une simple distinction chronologique, des scénarios physiopathologiques différents. Ces syndromes diffèrent également par la distribution des sérotypes capsulaires et des lignées phylogénétiques.

#### ○ Syndrome précoce

Les INP surviennent durant la première semaine et, pour la grande majorité des cas (93 %), durant les 48 premières heures suivant la naissance.

En l'absence d'antibioprophylaxie *per-partum*, 50 à 70 % des enfants nés de femmes colonisées seront à leur tour colonisés et 2 % d'entre eux déclareront une infection invasive à *S. agalactiae*.

Les INP sont principalement la conséquence d'une transmission verticale par un mouvement ascendant de la bactérie à partir de l'aire génitale de la mère colonisée jusqu'au liquide amniotique pendant la grossesse *in utero*, ou principalement *per partum* par inhalation et ingestion du liquide amniotique ou des sécrétions vaginales contaminées. Ce mécanisme physiopathologique entraîne alors une colonisation pulmonaire du nouveau-né, suivi de manifestations cliniques dans 2 % des cas provoquant une pneumopathie pouvant évoluer vers une bactériémie voire un choc septique. L'atteinte méningée survient dans moins de 10 % des cas.

#### ○ Syndrome tardif

Les INT surviennent après la première semaine de vie et habituellement avant 3 mois.

Le mécanisme physiopathologique est mal connu. En effet, la transmission de *S. agalactiae* pourrait être liée à une transmission horizontale maternelle, mais aussi issue de l'hôpital ou d'une source communautaire. D'autres données cliniques suggèrent une colonisation intestinale néonatale précoce, suivie d'une translocation digestive tardive aboutissant alors à une dissémination hématogène et, dans les cas les plus graves, au franchissement de la barrière hémato-encéphalique et à l'infection du système nerveux central. Cliniquement, ce syndrome se manifeste comme une septicémie fréquemment associée à une méningite.

### 4.2. Infections associées à la grossesse

Le portage vaginal de *S. agalactiae* est le plus souvent asymptomatique chez 6 à 36% des femmes enceintes. La majorité des infections (50 %) apparaissent dans le *post-partum* : elles concernent l'appareil génital haut, le placenta et la cavité amniotique. Parmi les autres manifestations, *S. agalactiae* peut être responsable de bactériémie, d'endométrite, de chorioamniotite, voire de mort fœtale *in utero*.

### 4.3. Infections chez l'adulte (hors infections maternelles)

Bien que l'infection à *S. agalactiae* puisse survenir chez des adultes en bonne santé, la majorité des cas survient chez les patients qui ont des pathologies sous-jacentes (dénutrition, diabète, cirrhose, insuffisance rénale, cancers). Les infections sont le plus souvent d'origine communautaire, mais peuvent être aussi nosocomiales. Les bactériémies sont la forme la plus courante d'infections invasives à *S. agalactiae* et représentent près de 40% des manifestations cliniques, suivies par les infections de la peau et/ou des tissus mous, les infections ostéo-articulaires, les pneumonies et les infections urinaires. Sont également

décrites des méningites, et des endocardites, infections peu fréquentes, mais associées à des taux de morbidité et de mortalité élevés.

## 5. Diagnostic bactériologique

---

Le dépistage du portage vaginal de *S. agalactiae* est systématique en France entre 35 et 37 semaines d'aménorrhée.

### 5.1. Méthode conventionnelle : culture

#### ○ Milieux de culture :

▪ Gélose au sang : Après 18 heures de culture, les colonies sont entourées d'une zone étroite d'hémolyse de type  $\beta$  (Fig. 3A), mais exceptionnellement l'hémolyse peut être absente. Les colonies sont catalase négative et pigmentées en orange.

▪ Milieux sélectifs ou chromogènes pour le dépistage anténatal de la colonisation vaginale : La gélose Granada incubée en anaérobiose permet de produire un pigment orange à rouge spécifique des colonies de *S. agalactiae* (Fig. 3B). Toutefois, comme l'expression de l'hémolyse et du pigment sont indissociables, les souches non hémolytiques seront également non pigmentées.

#### ○ Identification

▪ Groupage de Lancefield : *S. agalactiae* possède l'antigène de groupe B.

▪ Identification protéomique par spectromètre de masse MALDI-TOF

▪ Identification par galerie biochimique

### 5.2. Méthode rapide : biologie moléculaire

Ces techniques sont sensibles, spécifiques et rapides mais leur coût reste élevé.

## 6. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

---

### 6.1. Sensibilité aux antibiotiques

*S. agalactiae* est naturellement sensible aux  $\beta$ -lactamines, mais quelques souches exprimeraient un certain niveau de tolérance dont l'impact exact sur l'évolution clinique n'est pas connu. En effet, des souches de sensibilité réduite à la pénicilline, en raison de mutations dans les gènes codant les protéines liant la pénicilline (PLP), ont été isolées ces dernières années.

La résistance acquise aux macrolides concerne 30% des isolats en France tandis que la résistance aux fluoroquinolones émerge avec environ 1% des souches résistantes à la Lévofoxacine.

Comme pour tous les streptocoques, *S. agalactiae* présente un bas niveau de résistance aux aminosides mais leur association avec les  $\beta$ -lactamines ou les glycopeptides a un effet synergique démontré. Toutefois, de très rares souches expriment un haut niveau de résistance à la gentamicine.

La résistance acquise aux tétracyclines concerne 90% des isolats.

Enfin, deux souches ont été décrites résistantes à la vancomycine.

### 6.2. Traitement

L'association amoxicilline-gentamicine est recommandée.

## 7. Prophylaxie-vaccinations

---

Les indications de l'antibioprophylaxie du per-partum sont:

- La fièvre >38°C en per-partum
- Une colonisation maternelle à *S. agalactiae* durant la grossesse en cours (bactériurie et/ou prélèvement vaginal à *S. agalactiae*)
- Un antécédent d'infection néonatale à *S. agalactiae* lors d'une précédente grossesse
- Une durée de rupture des membranes >12 heures
- Une prématurité spontanée et inexplicée <37SA

L'antibioprophylaxie repose sur l'administration de la pénicilline G, l'amoxicilline ou la céfazoline par voie parentérale au moins 4 heures avant la naissance.

## 8. Points clefs à retenir

---

- 1<sup>ère</sup> cause d'infection néonatale
- Cocci à Gram positif en chaînettes
- Dépistage systématique entre 35 et 37 SA
- Antibioprophylaxie *per-partum* par amoxicilline