

  	<h2>Protocole CAPRICE</h2> <p>Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p>Page 1 sur 11</p>
---	--	----------------------

### Observatoire des infections bactériennes sévères communautaires pédiatriques

### CAPRICE : CommunautAry Pediatric bacteRial Infection in intensive CarE unit

<p><b>Comité Scientifique ACTIV/GPIIP/GFRUP</b>          Dr Michael Levy, Dr Lionel Berthomieu, Dr Elise Launay, Dr Damien Dubois, Dr Etienne Javouhey, Pr François Angoulvant, Dr Camille Aupiais, Dr Camille Brehin, Pr Robert Cohen, Dr Corinne Levy</p>	
<p><b>Investigateurs :</b>          Étude multicentrique menée dans des services de réanimations pédiatriques répartis en France</p>	<p><b>Investigateur Principal :</b>          Dr Michael Levy</p>
<p><b>Microbiologie</b></p>	<p><b>Centre Nationaux de Référence des Streptocoques, Staphylocoques, Méningocoques et Haemophilus, Pneumocoques, E Coli</b></p>
<p><b>Promoteur</b></p> <p>ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne)          31 rue Le Corbusier, 94000 Créteil          Tél : 01 48 85 04 04          Fax : 01 48 85 18 58          Mail : <a href="mailto:activ@activ-france.fr">activ@activ-france.fr</a>          Site : <a href="http://www.activ-france.com">http://www.activ-france.com</a></p>	<p><b>Coordination :</b>          Docteur Corinne Levy, ACTIV          Email : <a href="mailto:corinne.levy@activ-france.fr">corinne.levy@activ-france.fr</a></p> <p>Responsable informatique : Stéphane Béchet          Email : <a href="mailto:stephane.bechet@activ-france.fr">stephane.bechet@activ-france.fr</a></p> <p>Cheffe de projet : Mathilde Servera          Email : <a href="mailto:mathilde.servera@activ-france.fr">mathilde.servera@activ-france.fr</a></p>
<p><b>Statistiques :</b>          Dr Corinne Levy/ Stéphane Béchet</p>	
<p><b>Structures impliquées :</b>          GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatrique          GPIIP : Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques          ACTIV : Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne          Centre National de Référence des Streptocoques          Centre National de Référence des Pneumocoques          Centre National de Référence des Méningocoques et Haemophilus influenzae          Centre National de Référence des Staphylocoques          Centre National de Référence des E. Coli</p>	
<p><b>Soutien financier</b>          Demande de financement en cours</p>	
<p>La recherche a été enregistrée sous le n° Clinical Trial</p>	<p>NCT06260345</p>

## Table des Matières

RÉSUMÉ.....	3
1. RATIONNEL DE L'ÉTUDE.....	4
2. OBJECTIFS.....	5
2.1. Objectif principal.....	5
2.2. Objectifs secondaires.....	5
3. Critères d'évaluation.....	5
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	5
4.1. Qualification de la recherche.....	5
4.2. Méthodologie de la recherche.....	5
4.3. Calendrier prévisionnel de la recherche.....	6
5. SELECTION DES PERSONNES.....	6
5.1. Population étudiée.....	6
5.2. Critères d'inclusion.....	6
5.3. Critères de non-inclusion.....	6
5.4. Modalités de recrutement.....	6
6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE.....	6
6.1. Inclusion, information.....	6
6.2. Arrêt de participation de la personne à la recherche.....	7
6.3. Fin de recherche.....	7
7. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES.....	7
7.1. Description des données recueillies.....	7
7.2. Définition des données sources.....	7
7.3. Anonymisation des données.....	7
7.4. Circuit des données.....	8
7.5. Conservation des documents de la recherche.....	8
8. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	8
8.1. Responsable de l'analyse statistique.....	8
8.2. Calcul d'effectif.....	8
9. CONFIDENTIALITE ET PROTECTION DES PERSONNES.....	8
9.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes.....	8
9.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche.....	9
9.3. Communications scientifiques.....	9
9.4. Comité éthique.....	9
10. GOUVERNANCE ET COMITE.....	9
10.1. Comité scientifique :.....	9
10.2. Structures impliquées :.....	9
11. REFERENCES.....	10

	<h2 style="margin: 0;">Protocole CAPRICE</h2> <p style="margin: 0;">Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p style="margin: 0;">Page 3 sur 11</p>
---	--	---

## RÉSUMÉ

<b>Type d'étude</b>	Observationnelle, multicentrique, prospective
<b>Investigateur Principal</b>	Dr Michael Levy
<b>Coordinateur</b>	Dr Corinne Levy
<b>Objectifs</b>	<p><b>Objectif principal :</b> Evaluer le nombre de cas et décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections invasives sévères bactériennes communautaires hospitalisés en réanimation pédiatrique en France</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier les facteurs de risque d'infections sévères</li> <li>• Identifier les signes prédictifs de cas sévères d'enfants infectés.</li> <li>• Décrire l'utilisation des soins de santé pour les enfants infectés</li> <li>• Décrire les complications éventuelles et l'évolution à court terme</li> <li>• Décrire les thérapeutiques entreprises et la prise en charge à court terme</li> <li>• En collaboration avec les CNR, caractériser les souches et leurs facteurs de virulence</li> </ul>
<b>Population concernée</b>	Tous les enfants de moins de 18 ans ayant une infection invasive bactérienne sévère communautaire hospitalisés dans l'un des services de réanimation pédiatrique participant seront inclus dans l'étude
<b>Critères d'évaluation</b>	<p>S'agissant d'un observatoire on s'attachera à comptabiliser les cas et à décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des enfants inclus.</p> <p>Une attention particulière sera portée aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devenir des patients : décès, complication, retour au domicile</li> <li>• Facteurs de risque des cas sévères d'infection</li> <li>• Traitements administrés, notamment type d'antibiotiques et durée, suppléance d'organes</li> <li>• Utilisation des soins de santé (durée du séjour) et prise en charge</li> <li>• Caractérisation des souches par le CNR</li> </ul>
<b>Nombre de sujets</b>	Le nombre de cas n'est pas connu à ce jour
<b>Critères d'inclusion</b>	Age < 18 ans hospitalisés Infection invasive documentée admis en réanimation pédiatrique (identification de la bactérie dans un site normalement stérile ou d'un autre site en cas de choc toxinique ou de dermo-hypodermite nécrosante)
<b>Critères de non-inclusion</b>	Opposition du patient ou de son représentant légal (selon la situation) Infection nosocomiale
<b>Centres</b>	Les centres participants sont les services de réanimation pédiatrique participants au réseau PICURE (Pediatric Intensive Care Unit Registry) du GFRUP ainsi que les services de microbiologie correspondants. Un eCRF sera complété pour chaque cas identifié.
<b>Calendrier</b>	- Élaboration du CRF et de la base de données : Déc. 2023

	- Soumission au Comité d’Ethique Déc. 2023 - Début des inclusions Janvier 2024
<b>Financement</b>	En cours de demande

## 1. RATIONNEL DE L’ÉTUDE

En 2017, l’Organisation mondiale de la santé a adopté une résolution visant à améliorer la prévention, le diagnostic et la prise en charge du sepsis et à réduire son fardeau [1]. En effet, en 2017, le sepsis restait un problème majeur de santé publique et concernait encore 48,9 millions de cas dont plus de la moitié était des enfants et plus particulièrement les moins de 5 ans qui représentaient 42% des cas (Rudd lancet 2020 DOI: [10.1186/s13054-018-2052-7](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2052-7)). Les infections bactériennes sévères (IBS) sont une cause majeure de mortalité chez les enfants qui représentaient 1/3 des 11 millions de décès mondiaux en 2017 (Rudd lancet 2020 DOI: [10.1186/s13054-018-2052-7](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2052-7)). En effet, le taux de mortalité reste élevé, allant de 5 % dans les pays développés jusqu’à 35% dans les pays en développement [2-6]. Dans l’étude prospective multicentrique internationale SPROUT ayant inclus 569 patients avec sepsis sévère issus de 128 réanimations dans 26 pays sur tous continents, la mortalité chez les enfants était de 24 % dans les unités de soins intensifs et de 25 % à l’hôpital, et ces taux ne variaient pas en fonction de l’âge [7]. Environ 30 % des survivants présentent des séquelles graves, telles qu’une amputation, une déficience neurodéveloppementale ou une perte auditive avec une qualité de vie altérée [7-9][10].

La généralisation de la vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique a entraîné une baisse des infections invasives à *S. pneumoniae* et *N. Meningitidis* même si celle-ci restent présentes avec la problématique du remplacement sérotypique pour le pneumocoque (Ouldali Lancet Infect Disease 2018 DOI: [10.1016/S1473-3099\(18\)30349-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30349-9)). Parallèlement à ceci, nous observons une augmentation de l’incidence des IBS à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* [11-15].

Ainsi dans une étude récente ayant rapporté 795 sepsis communautaires hospitalisés entre 2012 et 2016 dans 52 réanimations issues de 7 pays européens, la documentation n’était faite que dans 54% des cas et comprenait 31% d’infections à *N. Meningitidis*, 18% d’infections à *S. Pneumoniae*, 15% d’infections à *Streptococcus pyogenes* et 9,5% d’infections à *Staphylococcus aureus* (Boedtha Critical care 2018 DOI: [10.1186/s13054-018-2052-7](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2052-7)). Toutefois l’épidémiologie de ces IBS communautaires graves est variable au cours du temps et a récemment été impactée de façon importante par la pandémie de COVID-19 (Shaw Lancet Regul Health 2023, DOI: [10.1016/S2589-7500\(23\)00108-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00108-5)). Il est donc indispensable de surveiller l’épidémiologie de ces IBS communautaires ainsi que leurs présentations cliniques et l’émergence de nouveaux génotypes et/ou l’acquisition ou modifications de facteurs de virulence afin de proposer des stratégies de prévention adaptées en terme de santé publique.

L’étude CAPRICE a pour objectif principal d’évaluer le nombre de cas et de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d’infections invasives sévères bactériennes communautaires hospitalisés en réanimation pédiatrique en France ainsi que de décrire leur prise en charge.

	<p><b>Protocole CAPRICE</b></p> <p>Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p>Page 5 sur 11</p>
---	---	----------------------

## 2. OBJECTIFS

### 2.1. Objectif principal

Evaluer le nombre de cas et décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections bactériennes sévères communautaires hospitalisées en réanimation pédiatrique en France.

### 2.2. Objectifs secondaires

- Identifier les facteurs de risque d'infections sévères
- Identifier les signes prédictifs de cas graves d'enfants infectés.
- Décrire l'utilisation des soins de santé pour les enfants infectés
- Décrire les complications éventuelles et l'évolution à court terme
- Décrire les thérapeutiques entreprises et la prise en charge à court terme
- En collaboration avec les CNR Streptocoque, Staphylocoque, Pneumocoque, Méningocoque, Haemophilus, et E. Coli caractériser les souches et leurs facteurs de virulence

## 3. Critères d'évaluation

S'agissant d'un observatoire on s'attachera à comptabiliser les cas et à décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des enfants inclus.

Une attention particulière sera portée aux critères suivants :

- Devenir des patients : décès, complication, retour au domicile
- Facteurs de risque des cas sévères d'infection
- Traitements administrés, notamment type d'antibiotiques et durée, suppléance d'organes
- Utilisation des soins de santé (durée du séjour) et prise en charge
- Caractérisation des souches par le CNR
- 

## 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

### 4.1. Qualification de la recherche

Il s'agit d'une recherche sur des données qui sont ou seront collectées dans le cadre du soin habituel.

En cas d'étude ancillaire rentrant dans le cadre de la loi Jardé, les démarches adéquates seront effectuées par ACTIV.

### 4.2. Méthodologie de la recherche

Étude de cohorte observationnelle prospective, multicentrique de patients pédiatriques hospitalisés avec une infection bactérienne sévère communautaire en France.

Cette étude entre dans le cadre des études hors loi Jardé et répond aux exigences de la MR004 de la CNIL.

#### **4.3. Calendrier prévisionnel de la recherche**

La durée des inclusions n'est pas connue à ce jour.

La durée de participation de l'enfant sera identique à la durée d'hospitalisation.

La recherche prendra fin à la publication des derniers résultats de l'étude, soit 4 ans après la dernière inclusion.

### **5. SELECTION DES PERSONNES**

#### **5.1. Population étudiée**

Patients pédiatriques admis dans un des 37 services de réanimation pédiatrique Français pour une infection bactérienne sévère communautaire.

#### **5.2. Critères d'inclusion**

- Age < 18 ans hospitalisés
- Infection invasive documentée, admis en réanimation pédiatrique (identification de la bactérie dans un site normalement stérile ou d'un autre site en cas de choc toxinique ou de dermo-hypodermite nécrosante)
- 

#### **5.3. Critères de non-inclusion**

- Opposition du patient ou de son représentant légal (selon la situation)
- Infection nosocomiale

#### **5.4. Modalités de recrutement**

Les centres participants sont les 37 services de réanimations pédiatriques Français participants au réseau PICURE (Pediatric Intensive Care Unit Registry) du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques ainsi que les laboratoires de microbiologie correspondants. Ils pourront signifier leur accord de participation à l'étude en renvoyant la convention centre participant par email à ACTIV.

### **6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE**

#### **6.1. Inclusion, information**

Les patients seront identifiés directement dans les services de réanimation pédiatrique après diagnostic. Les données étant prospectives, une note d'information et de non-opposition sera remise aux parents et affichée dans chaque centre participant. De même, le suivi du patient se fera strictement dans le cadre de sa prise en charge hospitalière en rapport avec sa pathologie au maximum jusqu'à J28.

	<p><b>Protocole CAPRICE</b></p> <p>Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p>Page 7 sur 11</p>
---	---	----------------------

## 6.2. Arrêt de participation de la personne à la recherche

En cas d'opposition à participer à la recherche, les données et les prélèvements recueillis seront utilisés jusqu'au moment du retrait du patient.

## 6.3. Fin de recherche

La fin de la recherche est prévue 4 ans après l'inclusion du dernier participant. Cette date correspondra à la fin des analyses.

## 7. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement des données à caractère personnel des personnes se prêtant à la présente recherche a pour seule finalité la réalisation de la recherche. Ce traitement inclut la gestion des données relatives aux personnes se prêtant à la recherche, en vue de permettre le recueil, la saisie, le contrôle de validité et de cohérence et l'analyse statistique des données recueillies au cours de la recherche.

### 7.1. Description des données recueillies

Seules des données strictement nécessaires et pertinentes pour répondre aux objectifs de la recherche sont collectées.

Les données recueillies via le dossier médical dans le cadre de la recherche relèvent des catégories suivantes :

- Données démographiques
- Santé (circuit de prise en charge classique)

Elles comprendront, comme indiqué dans l'information au patient, l'ensemble des données recueillies dans le cadre de la prise en charge y compris celles antérieures à la date de la participation à la recherche.

Les données microbiologiques collectées dans le cadre des soins courants par les CNR seront matchées avec les données cliniques.

### 7.2. Définition des données sources

Les données sources sont l'ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, qui sont relatifs aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine et qui sont nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources, quel que soit le support utilisé (papier, électronique...).

Ainsi les données source proviendront des dossiers médicaux des patients hospitalisés.

### 7.3. Anonymisation des données

Toutes les informations issues des dossiers papiers ou électroniques utilisées à des fins de recherche ou d'enseignement seront rendues non identifiantes. C'est à dire qu'un numéro de code sera attribué aux données des patients inclus et qu'en aucun cas les noms et prénoms seront utilisés et pourront être directement reliés aux données. Les données seront ensuite transmises à ACTIV qui mettra en œuvre un traitement informatique des données personnelles pour permettre d'analyser les résultats des recherches.

#### **7.4. Circuit des données**

Les données recueillies pour la recherche seront colligées sur un cahier d'observation, CRF électronique hébergé par ACTIV ou envoyé par email sur une plateforme sécurisée puis saisies dans un CRF électronique hébergé par ACTIV. Les données des patients seront hébergées sur un serveur sécurisé géré par ACTIV. Ce serveur est sécurisé pour garantir la protection des données de santé des patients inclus. Le responsable du traitement des données est ACTIV. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD, le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

#### **7.5. Conservation des documents de la recherche**

Les documents relatifs à la recherche sont archivés conformément à la réglementation en vigueur. Le promoteur et les investigateurs conservent les documents relatifs à la recherche, qui leur sont spécifiques pendant une durée de 20 ans

Aucun déplacement ou destruction ne peut se faire sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction.

Toutes les données, tous les documents et les rapports peuvent faire l'objet d'audit ou d'inspection.

### **8. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES**

#### **8.1. Responsable de l'analyse statistique**

Les analyses statistiques seront effectuées par les équipes impliquées dans la rédaction du projet.

#### **8.2. Calcul d'effectif**

Le nombre de sujets ne peut pas être calculé à l'avance.

### **9. CONFIDENTIALITE ET PROTECTION DES PERSONNES**

#### **9.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes**

Les données des patients inclus dans la recherche seront pseudonymisées et identifiées par un code à plusieurs chiffres. Les données seront analysées de façon anonyme mais chaque service participant conservera un tableau de correspondance code-identité.

	<p><b>Protocole CAPRICE</b></p> <p>Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p>Page 9 sur 11</p>
---	---	----------------------

## 9.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche

L'accès aux données cliniques et sources ainsi qu'au fichier de correspondance entre la référence patient et l'identité du patient sera direct en cas de monitoring, audits commandés par le promoteur, inspections menées par les autorités administratives compétentes.

## 9.3. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs sera réalisée par ACTIV et toutes personnes du Comité Scientifique souhaitant y participer.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et des co-investigateurs et, le cas échéant, de tout le comité scientifique constitué pour la recherche.

## 9.4. Comité éthique

Ce projet a été soumis au comité d'évaluation éthique de Créteil le 8 décembre 2023.

## 10. GOUVERNANCE ET COMITE

### 10.1. Comité scientifique :

Il sera composé des principaux investigateurs dans chaque domaine. Il échangera régulièrement en fonction des besoins de la recherche.

Missions :

- Définir l'organisation générale de la recherche
- Coordonner les informations
- Déterminer la méthodologie
- Élaboration des documents nécessaires à la recherche
- Gestion des centres
- Suivi des inclusions
- Surveiller le déroulement de la recherche

### 10.2. Structures impliquées :

ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, <https://www.activ-france.com/fr/presentation/l-association> ) est une Association Loi 1901. Cette association a pour objet de concevoir et mener des études cliniques en pédiatrie de ville et hospitalière. Ainsi par exemple elle mène depuis 20 ans un observatoire des méningites bactériennes chez les enfants en France avec un réseau de plus de 200 services de Pédiatrie. Le GPIP (Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques) est une société savante sur les pathologies infectieuses pédiatriques. L'association ACTIV coordonne cet observatoire, elle dispose des ressources financières et

matérielles (serveur sécurisé pour les données de santé). Le GPIP est un des membres de la Société Française de Pédiatrie (<https://gpip.sfpediatrie.com/>). Les deux associations travaillent de concert dans l'élaboration d'études cliniques. Le GFRUP Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatrique et le CNR Strep : Centre National de Référence des Streptocoques, des pneumocoques, des méningocoques et haemophilus influenzae, des staphylocoques et d'E. Coli seront également impliqués dans la recherche.

## 11. REFERENCES

1. Reinhart, K., et al., *Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution*. N Engl J Med, 2017. **377**(5): p. 414-417.
2. de Souza, D.C. and F.R. Machado, *Epidemiology of Pediatric Septic Shock*. J Pediatr Intensive Care, 2019. **8**(1): p. 3-10.
3. Evren, G., et al., *Epidemiology of pediatric severe sepsis and septic shock in Turkey: Prevalence, Results and Treatments Study*. Acta Paediatr, 2022.
4. de Souza, D.C., et al., *The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study*. Lancet Child Adolesc Health, 2021. **5**(12): p. 873-881.
5. Xiao, C., et al., *Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis in Main PICU Centers in Southwest China*. Pediatr Crit Care Med, 2019. **20**(12): p. 1118-1125.
6. Humoodi, M.O., et al., *Epidemiology of pediatric sepsis in the pediatric intensive care unit of king Abdulaziz Medical City, Jeddah, Saudi Arabia*. BMC Pediatr, 2021. **21**(1): p. 222.
7. Weiss, S.L., et al., *Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(10): p. 1147-57.
8. Kohli-Lynch, M., et al., *Neurodevelopmental Impairment in Children After Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(suppl\_2): p. S190-S199.
9. Madhi, F., et al., *Factors associated with death in children with purpura fulminans: a French national prospective cohort study*. Crit Care, 2021. **25**(1): p. 181.
10. Edmond, K., et al., *Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2010. **10**(5): p. 317-28.
11. Bellulo, S., et al., *When should clinicians suspect group A streptococcus empyema in*

	<p><b>Protocole CAPRICE</b></p> <p>Version v1.1 du 08/12/2023</p>	<p>Page 11 sur 11</p>
---	---	-----------------------

*children? A multicentre case-control study in French tertiary care centres. Arch Dis Child, 2016. 101(8): p. 731-5.*

12.

Lorton, F., et al., *Epidemiology of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children and Its Evolution: A Population-Based Study in France. Pediatr Crit Care Med, 2020. 21(6): p. e325-e332.*

13.

Guy, R., et al., *Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. Euro Surveill, 2023. 28(1).*

14.

Rodriguez-Ruiz, J.P., et al., *Increase in bloodstream infections caused by emm1 group A Streptococcus correlates with emergence of toxigenic M1(UK), Belgium, May 2022 to August 2023. Euro Surveill, 2023. 28(36).*

15.

Johannesen, T.B., et al., *Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent Streptococcus pyogenes M1 clone, Denmark, 2023. Euro Surveill, 2023. 28(26).*