

# Sensibilité aux macrolides et apparentés de *Streptococcus pyogenes* (SGA) au cours des angines aiguës en France, hiver 2005-2006

Didier Guillemot (guillemo@pasteur.fr)<sup>1</sup>, Philippe Weber<sup>2</sup>, Philippe Bidet<sup>3</sup>, Robert Cohen<sup>4</sup>, Yves Péan<sup>5</sup>, Patrick Choutet<sup>6</sup>, Claire Poyart<sup>7</sup>, Claire Bernède<sup>1</sup>, Édouard Bingen<sup>3</sup>, Henri Portier<sup>8</sup>

1 / Institut Pasteur/Inserm U657, Paris, France 2 / BIO-VSM, Vaires-sur-Marne, France 3 / Hôpital Robert Debré, Paris, France 4 / Centre hospitalier intercommunal, Créteil, France  
5 / Institut mutualiste Montsouris, Paris, France 6 / Hôpital Bretonneau, Tours, France 7 / Hôpital Cochin, Paris, France 8 / Hôpital du Bocage, Dijon, France

## Résumé / Abstract

En 2005, le taux de résistance des SGA aux macrolides a été estimé en France entre 16 et 31 % ; néanmoins, aucun travail épidémiologique *ad hoc* n'avait tenté de préciser cette estimation de la résistance chez les patients atteints d'angine aiguë consultant en médecine générale et sur un nombre aussi important de souches.

**Objectif principal** – Évaluer le taux de résistance des SGA responsables d'angines aiguës (hiver 2005-2006).

**Méthode** – Investigation épidémiologique conduite via un échantillon de médecins généralistes recrutés au sein des 22 régions françaises. Patients de 3 à 45 ans consultant pour angine aiguë avec test de diagnostic rapide positif. Cultures, concentrations minimales inhibitrices d'une part, et caractérisation moléculaire de la résistance d'autre part, ont été centralisées.

**Résultats** – 302 médecins ont inclus 1 180 patients. 1 149 prélèvements étaient évaluable dont 1 031 (90 %) avec SGA isolé. Le taux de résistance (I+R/CA-SFM) à l'érythromycine était de 12,0 %, IC 95 % [10,1-14,2]. La résistance par classe d'âge était respectivement de 14,3 %, IC 95 % [9,1-21,0] entre 3 et 5 ans, de 8,4 %, IC 95 % [5,6-12,0] entre 6 et 15 ans et de 13,4 %, IC 95 % [10,7-16,5] entre 16 et 45 ans ( $p=0,05$ ).

La majorité des souches résistantes hébergeait le gène *erm* (B) (76 %) et exprimait un phénotype *MLS<sub>B</sub>* constitutif. Les autres souches hébergeaient le gène *mef* (A) (18 %) et le gène *erm* (A) (6 %).

**Conclusion** – Le taux de résistance actuel des SGA aux macrolides en France dans l'angine aiguë est de 12,0 %, IC 95 % [10,1-14,2], significativement inférieur à la borne inférieure des estimations de 2005.

## Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* (SGA) to macrolides and clindamycin in acute tonsillitis in France, winter 2005-2006

The resistance rate of Group A  $\beta$ -haemolytic *Streptococcus* (GAS) to macrolides in France was estimated at 16 to 31% in 2005. To-date no specific prospective epidemiological *ad hoc* study has been conducted in patients consulting their general practitioner for bacterial community pharyngitis and on such a large number of strains.

**Main objective** – To evaluate the resistance rate of GAS responsible for acute tonsillitis (winter 2005-2006).

**Method** – Non-interventional epidemiological study conducted by a representative sample of general practitioners from the 22 French regions. Recruited patients were 3 to 45 years old with symptoms of acute tonsillitis with positive rapid diagnostic test. Culture, determination of MIC and molecular characterization of resistance were centralized.

**Results** – 302 general practitioners included 1,180 patients. 1,149 samples with GAS were identified in 1,031 (90%). The prevalence of resistance (I+R/CA-SFM) to erythromycin was 12.0%, 95% CI [10.1-14.2], and according to age group varied from 14.3%, 95% CI [9.1-21.0] between 3 and 5 years, 8.4%, 95% CI [5.6-12.0%] between 6 and 15 years and 13.4%, 95% CI [10.7-16.5] between 16 and 45 years ( $p=0.05$ ). Most of resistant strains carried *erm* (B) resistance gene (76%) and expressed a constitutional *MLS<sub>B</sub>* phenotype. The other strains carried *mef* (A) gene (18%) and *erm* (A) gene (6%).

**Conclusion** – The current estimated rate of resistance of GAS to macrolides in France in acute tonsillitis is 12.0%, 95% CI [10.1-14.2], which is significantly lower than the lower limit of the 2005 estimations.

## Mots clés / Key words

Streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (SGA), résistance, macrolides, angine aiguë / Group A  $\beta$ -haemolytic *Streptococcus* (GAS), resistance, macrolides, acute tonsillitis

## Introduction

Le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (SGA) est la bactérie la plus souvent responsable des angines bactériennes de l'enfant et de l'adulte. En France, les recommandations pour la prise en charge des angines aiguës, prévoient d'effectuer un test de diagnostic rapide (TDR) du SGA et de prescrire une antibiothérapie uniquement lorsque le résultat du test est positif. Le choix d'un traitement antibiotique est empirique et repose sur le prescripteur sur le pari de l'efficacité clinique de l'antibiotique qu'il va prescrire. Le taux des résistances constitue donc pour le prescripteur un indicateur majeur pour orienter sa prescription.

Le SGA est constamment sensible aux  $\beta$ -lactamines. Les macrolides sont recommandés en alternative chez les patients allergiques à la pénicilline après contrôle de la sensibilité par culture d'un prélèvement.

En 2004, les données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) pour 2002, du Centre national de référence des streptocoques pour 2003 ainsi que celles d'études cliniques conduites en France entre 2000 et 2003 [1], suggéraient, qu'il y avait en France, une augmentation du taux de résistance du SGA (toutes origines confondues, infections invasives et non invasives, ville et hôpital) aux macrolides-lincosamides, atteignant 16 à 31 % [2]. Néanmoins, aucun travail épidémiologique *ad hoc* n'avait tenté de préciser cette estimation de la résistance chez les patients atteints d'angine aiguë consultant en médecine générale et sur un nombre aussi important de souches. En effet les données sur lesquelles reposait cette évaluation étaient issues de plusieurs sources différentes, hétérogènes (ex. infection récidivante, échec thérapeutique, infection invasive...), pas forcément représentatives de la réalité dans le cadre des angines.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le taux de résistance des SGA aux antibiotiques en France chez les patients consultant leur médecin généraliste en ville pour une angine aiguë due à cette bactérie.

## Matériel et méthodes

Une étude épidémiologique descriptive et transversale a été conduite en France à partir d'un échantillon de médecins généralistes répartis au sein de l'ensemble de la population française, constitué par tirage au sort stratifié par région. La base d'échantillonnage était constituée de l'ensemble des 59 333 médecins généralistes français identifiés en juillet 2005. A chaque refus, la participation à l'enquête était proposée au médecin suivant sur la liste. A partir de la date de début d'étude chaque médecin devait inclure 6 patients consécutifs à TDR positif et culture de SGA positive (cf. ci-après), tenir un registre de tous les patients vus pour angine aiguë pendant l'étude et non inclus (en indiquant le motif

Tableau 1 Catégorisation clinique de 1 031 souches de streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A isolées d'angines aiguës, France, 2005-2006 / Table 1 Clinical categorisation of 1 031 throat isolates of Group A streptococci, France, 2005-2006

Antibiotique <sup>(3)</sup>	Catégorisation SIR <sup>(1,2)</sup> des souches (n=1 031)								
	S			I			R		
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
ERY	907	88,0	[85,8 ; 89,9]	5	0,5	[0,2 ; 1,1]	119	11,5	[9,7 ; 13,7]
CLARI	907	88,0	[85,8 ; 89,9]	5	0,5	[0,2 ; 1,1]	119	11,5	[9,7 ; 13,7]
CLINDA	934	90,6	[88,6 ; 92,3]	—	—	—	97	9,4	[7,7 ; 11,4]
PENI	1 031	100	—	—	—	—	—	—	—

<sup>1</sup> S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

<sup>2</sup> Concentrations critiques selon les recommandations du CA-SFM 2006 : 1 et 4 mg/L pour l'érythromycine et 2 mg/L pour la clindamycine.

<sup>3</sup> La catégorisation obtenue pour l'érythromycine a été appliquée à la clarithromycine selon les recommandations du CA-SFM [4].

<sup>3</sup> Érythromycine (ERY), clarithromycine (CLARI), clindamycine (CLINDA), pénicilline G (PENI).

de non-inclusion) et remplir un questionnaire détaillé pour les patients dont le TDR était positif.

Les patients âgés de 3 à 45 ans devaient consulter pour une angine aiguë, avec un TDR positif. Ils ne devaient pas avoir de traitement antibiotique en cours, ni de membre de leur famille déjà inclus dans l'étude. Ils avaient tous reçu une information et avaient signé un formulaire de recueil de consentement. Un audit sur site des informations recueillies dans le cadre d'un contrôle qualité a été réalisé sur un échantillon de 5 % de médecins investigateurs tirés au sort.

Les prélèvements de gorge pour TDR ont été réalisés selon les recommandations françaises établies par l'Afssaps, à l'aide d'un écouvillon double. L'autre écouvillon placé en milieu de transport (milieu d'Amies au charbon) a été envoyé dans un seul laboratoire (laboratoire BIO-VSM) en cas de positivité du TDR. Ces échantillons ont donc été analysés de façon centralisée. Ils ont été mis en culture sur géloses Columbia à 5 % de sang de mouton incubées 24 puis 48 heures en anaérobiose. L'identification des colonies de SGA a été réalisée selon les critères habituels : cocci à Gram (+) en chaînettes, colonies β-hémolytiques, groupe antigénique. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'érythromycine (ERY), de la clindamycine (CLIN), de la clarithromycine (CLARI), et de la pénicilline G (PEN) ont été effectuées par microdilution en bouillon de Mueller-Hinton additionné de 2,5 % de sang de cheval lysé et incubation en atmosphère ordinaire, en suivant les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [3]. La catégorisation des souches en sensibles (S), intermédiaires (I) ou résistantes (R) a été réalisée selon les concentrations critiques du CA-SFM 2006 [4] soit 1 et 4 mg/L pour l'érythromycine et 2 mg/L pour la clindamycine. La catégorisation obtenue pour l'érythromycine a été appliquée à la clarithromycine selon les recommandations du CA-SFM. Pour les souches ERY-R, ont été réalisés, un antibiogramme pour la détermination de la sensibilité des souches à la tétracycline (TETRA) et à la bacitracine (BACI-0,02 UI) et un test de double diffusion en gélose de Mueller-Hinton additionnée de 5 % de sang de mouton pour la détermination du phénotype de résistance aux Macrolides - Lincosamides - Streptogramines B (MLS<sub>B</sub>). La recherche des gènes de résistance *erm* (A), *erm* (B) et *mef* (A) a été réalisée par PCR [5]. La

détermination des génotypes *erm* (sérotypes moléculaires) a été réalisée par séquençage partiel du gène *erm* comme décrit précédemment [6] (Hôpital Robert Debré - Service de Microbiologie).

## Résultats

Trois cent deux médecins ont inclus 1 180 patients ambulatoires consultant pour une angine aiguë avec TDR positif entre novembre 2005 et juin 2006. Quatorze patients ont été exclus pour non-respect des critères d'inclusion. Un SGA a été isolé en culture chez 1 031 parmi les 1 166 patients évaluables. Par ailleurs, 5 293 patients ont été identifiés dans le registre : parmi eux, 3 957 avaient un TDR négatif et 1 336 présentaient les raisons suivantes de non-inclusion : TDR non fait (596), refus du patient (191), motif non précisé (549).

## Activité *in vitro* des antibiotiques vis-à-vis des souches de SGA (tableau 1)

La catégorisation des souches en S/I/R aux antibiotiques selon leur CMI/CA-SFM, au sein des 1 031 souches permettait d'observer que 88 %, IC 95 % [85,8-89,9] des souches de SGA étaient sensibles à l'érythromycine et à la clarithromycine. La sensibilité à la clindamycine des souches de SGA était de 90,6 %, IC 95 % [88,6-92,3] et de 100 % pour la pénicilline G.

Le taux de résistance (souches I + R) à l'érythromycine selon les trois classes d'âge était le suivant : 14,3 %, IC 95 % [9,1-21,0] de résistance pour la classe d'âge des 3-5 ans (n=21), 8,4 % IC 95 % [5,6-12,0] pour les 6-15 ans (n=322) et 13,6 % IC 95 % [10,7-16,5] pour les 16-45 ans (n=553), (p=0,05).

## Génotypes de résistance des souches aux macrolides et apparentés et expression phénotypique

Au total 76 % des souches résistantes à l'érythromycine hébergeaient le gène *erm* (B), associé pour deux souches au gène *mef* (A), et toutes exprimaient un phénotype MLS<sub>B</sub> de type constitutif. De plus, 86 % de ces souches appartenaient aux génotypes *erm* 11 (49 %) et *erm* 28 (37 %).

Les autres souches hébergeaient le gène *mef* (A) dans 18 % des cas (phénotype M) associé au génotype *erm* 4 et le gène *erm* (A) dans 6 % des cas (phénotype MLS<sub>B</sub> inducible). Le gène *erm* (B) était réparti de façon homogène au sein des souches provenant des trois classes d'âge (p=0,4).

## Résistance croisée à la tétracycline et à la bacitracine

Plus de la moitié des souches de SGA résistantes à l'ERY l'étaient également à la TETRA. La co-résistance (souches I+R) ERY et TETRA était plus fréquente au sein des souches hébergeant un gène *erm* (B) (54 souches sur 95 soit 57 %) qu'au sein de celles hébergeant un gène *mef* (A) seul (1 souche sur 22 soit 4,5 %).

Près de 75 % (42/57) des souches co-résistantes ERY-TETRA étaient de génotypes *erm* 11. Les 15 autres se répartissaient dans les génotypes suivants : *erm* 94 (n=5), *erm* 12 (n=4) ; *erm* 22 (n=4) ; *erm* 28 (n=1) et *erm* 77 (n=1). Au total près de 91 % (42/46) des souches de génotype *erm* 11 ERY-R étaient également résistantes à la tétracycline. Concernant la sensibilité des souches à la bacitracine, 43,2 % des souches ne répondaient pas au critère du fabricant pour l'identification des SGA (diamètre < 15 mm) et 25,6 % des souches croisaient au contact du disque chargé à 0,02 UI.

## Répartition géographique de la résistance aux macrolides et des mécanismes de résistance

Parmi les 125 souches résistantes à l'érythromycine, les génotypes *erm* les plus fréquents étaient les suivants : *erm* 11 (n=46, soit 36,8 %), *erm* 28 (n=35, soit 28 %), tous deux associés au gène *erm* (B) et *erm* 4 (n=15, soit 12 %) associé au gène *mef* (A) (figure 1). Aucun gradient géographique n'apparaissait de façon nette (figure 2).

Les clones les plus fréquemment rencontrés en Ile-de-France étaient *erm* 11 (37 %), *erm* 28 (18,5 %) et *erm* 4 (3,7 %). En région Provence-Alpes-Côte d'Azur, les clones les plus fréquents étaient *erm* 4 et *erm* 11 (33,3 % chacun) puis *erm* 28 (8,3 %) alors qu'en région Rhône-Alpes, *erm* 28 (46,7 %) et *erm* 11 (33,3 %) prédominaient et qu'aucun clone *erm* 4 n'était retrouvé.

## Sensibilité à l'érythromycine selon la prise d'antibiotique le mois précédent

Seulement 58 patients (5,7 %) avaient reçu un traitement antibiotique au cours du dernier mois, parmi eux 34 avaient pris de l'amoxicilline et 5 un macrolide. L'analyse de l'association entre l'exposition des individus aux macrolides et la sensibilité des SGA à ces molécules n'a donc pas été approfondie.

## Discussion-Conclusion

Les résultats de cette étude permettent d'estimer en 2005-2006 un taux de résistance des SGA aux macrolides en France dans l'angine aiguë de 12,0 %, IC 95 % [10,1-14,2]. Ce résultat confirme qu'il est prudent de ne pas extrapoler, en ce qui concerne la résistance des SGA aux macrolides, les taux de résistance issus de recueil de données hétérogènes à ceux d'une pathologie comme l'angine aiguë qui ne donne habituellement pas lieu au recueil des souches incriminées. Par ailleurs, ce travail confirme la nécessité de ne plus utiliser au laboratoire de microbiologie des disques de bacitracine chargés à 0,02UI pour l'identification des SGA.

Il est à noter que le taux de résistance aux macrolides à partir de 247 souches de SGA isolées d'an-

Figure 1 Répartition régionale des gènes de résistance parmi les souches résistantes à l'érythromycine (n=125), France, 2005-2006

Figure 1 Regional distribution of resistance genes among erythromycin-resistant strains (n=125), France, 2005-2006

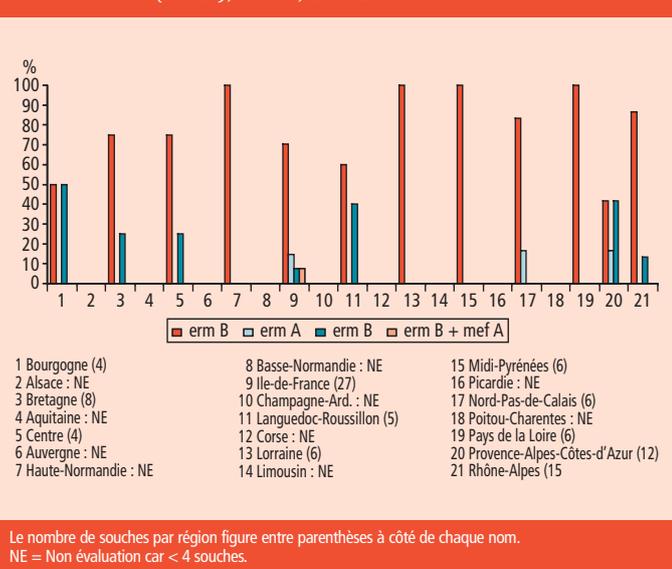
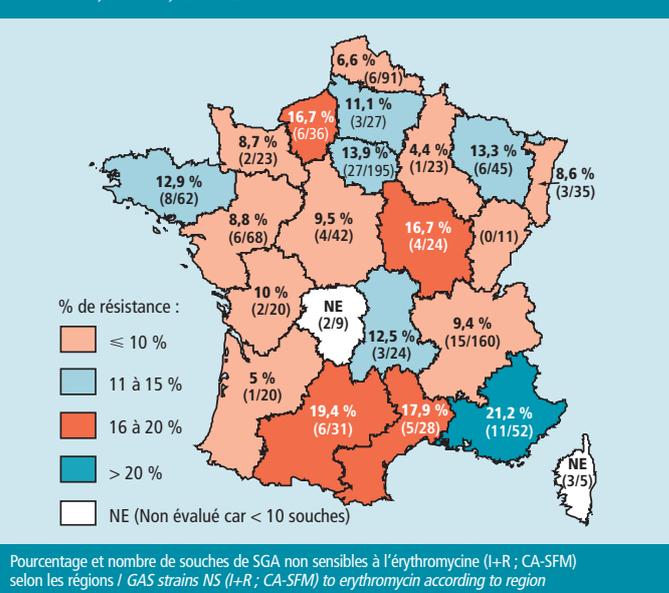


Figure 2 Répartition géographique des taux de résistance aux macrolides, France, 2005-2006 / Figure 2 Geographical distribution of macrolide resistance rate, France, 2005-2006



gines aigües en Bourgogne en 2000-2001 était de 15 % [1]. Dans l'étude actuelle nous retrouvons 16,7 % de souches résistantes à l'ERY dans cette région. La proportion de souches résistantes ne semble donc pas avoir diminué malgré la baisse de consommation d'antibiotiques en France de 12,8 % rapportée entre 2002 et 2005 par l'Assurance maladie [7].

Différentes publications rapportent qu'une baisse de la consommation d'antibiotiques se traduit tardivement par une diminution des résistances [8]. En Finlande, le taux de résistance des SGA à l'ERY a commencé à décliner de façon significative deux ans après l'application des mesures de réduction de l'exposition aux macrolides [9]. Il semble donc difficile d'impliquer de manière importante l'effet de la baisse de consommation d'antibiotiques récemment constatée en France [8] dans le taux de résistance retrouvé dans la présente étude, réalisée entre novembre 2005 et juin 2006.

Ces résultats soulignent donc le besoin d'explorations complémentaires concernant les facteurs impliqués dans la diffusion des souches de SGA résistantes aux macrolides : outre la consommation d'antibiotiques, l'existence de clones et leur potentiel épidémique (indépendamment de toute pression de sélection), le rôle potentiel des résistances y compris la co-résistance aux tétracyclines et leur support génétique méritent d'être mieux analysés.

#### Contexte de réalisation et remerciements

Ce travail a été réalisé sous la coordination d'un comité de pilotage composé du Pr Édouard Bingen, Pr Patrick Choutet, Dr Robert Cohen, Dr Didier Guillemot, Dr Yves Péan, Pr Henri Portier, Pr Claire Poyart et Dr Philippe Weber. Il a été financé par Le laboratoire Abbott France qui a réalisé la mise en œuvre du dispositif d'investigation. Nous remercions tout particulièrement l'ensemble des médecins généralistes qui ont accepté de participer à ce travail dont la liste est disponible sur la version électronique du BEH.

#### Références

[1] Bouvet A, Aubry-Damon H, Péan Y. Emergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou

streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Bull Epidemiol Hebd 2004, N° 32-34:154-5.

[2] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Octobre 2005.

[3] Report of the Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Clinical Microbiology and Infection 1996, volume 2 suppl. 1.

[4] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Communiqué 2006, édition de Janvier 2006 ; <http://www.sfm.asso.fr>

[5] Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna R, George R, et al. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in paediatric patients. Antimicrob. Agents Chemother 2000; 44:1453-7.

[6] Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing emm-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. J Clin Microbiol 1996; 34:953-8.

[7] Assurance maladie. Dossier de presse du 18 octobre 2005, [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr).

[8] Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. Emerg Infect Dis 2004; 10(3):514-7. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid).

[9] Seppala H, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. New Engl J Med 1997; 337:441-6.

## Les usagers des consultations cannabis, France, 2005

Ivana Obradovic (ivobr@ofdt.fr)

Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), Saint-Denis, France

### Résumé / Abstract

**Introduction** – Le cannabis est le produit psychoactif illicite le plus consommé en France. En 2005, la MILDT a lancé les consultations cannabis (CC) qui ont accueilli, au cours des 12 premiers mois, 15 200 consommateurs et 12 400 personnes de l'entourage d'un consommateur.

**Méthode** – Dès l'installation de ce dispositif, l'OFDT a mis en place une enquête par questionnaire auprès des professionnels recevant les patients un mois donné, afin de décrire les profils et les pratiques des usagers. Les patients étaient ensuite suivis pendant 14 semaines.

### The users of newly implemented cannabis clinics, France, 2005

**Background** – Cannabis is the most widely used illicit psychoactive substance in France. In 2005, a governmental setting (MILDT) implemented cannabis clinics (CC). During the first 12 months, these specific services met the demand for treatment or advice arising from 15,200 cannabis users and 12,400 relatives.