



Sensibilité aux antibiotiques des souches de streptocoque du groupe B de portage vaginal isolées en France, 2003

Joëlle Loulergue¹, Cécile Couhé¹, Claude Grasmick², Patrice Laudat³, Roland Quentin^{1,4}

¹Laboratoire associé au Centre national de référence des streptocoques, CHU Trousseau, Tours

²Réseau du Collège de bactériologie virologie hygiène des hôpitaux

³Réseau des laboratoires privés (RBML et Epiville), ⁴Réseau des Centres hospitaliers universitaires (voir composition des réseaux en fin d'article)

INTRODUCTION

Le streptocoque du groupe B (SGB) ou *Streptococcus agalactiae* est la première cause des infections néonatales précoces chez l'enfant [1]. Dans le cadre de la prévention anténatale de ce risque infectieux, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) préconise depuis septembre 2001, une recherche systématique du portage vaginal de SGB au cours des situations à risque infectieux obstétricales et en fin de grossesse, entre 34 et 38 semaines d'aménorrhée (SA) [1].

L'antibioprophylaxie per-partum de l'infection néonatale à SGB recommandée est la pénicilline G ou l'amoxicilline. En cas d'allergie à la pénicilline G, les alternatives sont l'érythromycine ou une céphalosporine, le risque d'allergie croisée étant faible [1].

S. agalactiae reste sensible aux β -lactamines, cependant quelques souches de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G et à l'ampicilline ont été décrites [2,4]. La résistance aux macrolides est, en revanche, actuellement décrite avec une prévalence variable [1,3,4]. Il apparaît donc important de surveiller l'évolution de la sensibilité de cette bactérie d'autant que les antibioprophylaxies vont être nombreuses du fait des recommandations. Une telle pression pourrait modifier progressivement la sensibilité des souches de portage comme cela a été observé, par exemple, pour les pneumocoques isolés de la flore oropharyngée des enfants.

Pour cette raison, le laboratoire associé au Centre national de référence (CNR) des streptocoques pour le SGB a constitué un réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques de cette bactérie en France. Ce travail rapporte la première évaluation, par ce réseau, de la sensibilité aux antibiotiques des SGB isolés lors de prélèvements vaginaux de dépistage de fin de grossesse. Les résultats serviront de référence pour juger ultérieurement de l'impact de l'antibioprophylaxie systématique sur la sensibilité des SGB. Pour ce faire, cette enquête sera renouvelée environ tous les deux ans.

MÉTHODES

En 2003, 28 laboratoires (8 laboratoires privés et 20 laboratoires hospitaliers) ont adhéré à ce projet de surveillance.

Chaque laboratoire a collecté les souches de SGB isolées dans le cadre du dépistage de fin de grossesse préconisé par l'Anaes pendant une période permettant l'isolement consécutif de 15 souches ou pendant une période maximale de 2 mois lorsque le recrutement était plus faible. L'ensemble des souches et une fiche de renseignements ont été adressés au laboratoire associé au CNR des streptocoques. Cette fiche colligeait les informations suivantes : date de début et de fin de recueil des souches, pour chaque souche isolée âge de la patiente et terme de la grossesse et nombre de dépistages effectués pendant la période de l'étude.

L'Anaes recommande d'effectuer la recherche de SGB sur gélose au sang, sans enrichissement sélectif en milieu liquide, mais nous n'avons pas exigé l'utilisation de cette technique.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G (Sigma), l'amoxicilline (GlaxoSmithKline), le céfotaxime (Aventis Pharma), l'érythromycine (Abbott France), la clindamycine (Pharmacia), la pristinamycine (Aventis Pharma), la gentamicine (Sigma) et la tétracycline (Sigma) vis-à-vis des souches de SGB ont été réalisées au laboratoire associé au CNR des streptocoques. Elles ont été déterminées par méthode de dilution en milieu gélosé avec le milieu Mueller Hinton supplémenté avec 5 % de sang de mouton défibriné (bioMérieux) selon la méthode recommandée par le Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) [5]. Les résultats ont été interprétés selon les recommandations du CA-SFM (concentrations critiques données dans le tableau 1).

Tableau 1

Activité in vitro de 8 antibiotiques sur 322 souches de *S. agalactiae*

Antibiotique	CMI (mg/l) ^a			Concentration critique ^b mg/l	Sensibilité (%)
	Étendue	50%	90%		
pénicilline G	≤ 0,03 – 0,06	0,03	0,06	≤ 0,25	100
amoxicilline	≤ 0,03 – 0,125	0,06	0,125	≤ 0,5	100
céfotaxime	≤ 0,03 – 0,125	0,03	0,06	≤ 0,5	100
érythromycine	≤ 0,03 – > 256	0,06	8	≤ 1	83,2
clindamycine	≤ 0,03 – > 128	0,03	32	≤ 2	86,9
pristinamycine	≤ 0,03 – 0,5	0,125	0,25	≤ 1	100
gentamicine	0,5 – 64	16	32	≤ 250	100
tétracycline	0,06 – 128	32	64	≤ 4	18,3

^a 50 et 90 % : CMI pour lesquelles 50 et 90 % des souches sont respectivement inhibées

^b concentration critique basse définie par le CA-SFM

Les souches de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ont été utilisées à titre de contrôle.

Les phénotypes de résistance aux macrolides ont été déterminés par la méthode de diffusion en gélose Mueller Hinton supplémentée avec 5 % de sang de mouton défibriné (bioMérieux). Un disque d'érythromycine a été placé en regard de deux disques de clindamycine disposés l'un à 23 millimètres et l'autre à 30 millimètres pour déceler une éventuelle image d'antagonisme et distinguer les principaux phénotypes [4] : le phénotype MLSB constitutif associé à une résistance de haut niveau à l'érythromycine et la clindamycine, le phénotype MLSB inductible qui associe résistance à l'érythromycine, sensibilité à la clindamycine et image d'antagonisme entre les disques d'érythromycine et clindamycine, enfin le phénotype M (mécanisme d'efflux) qui se traduit par une résistance isolée à l'érythromycine sans image d'antagonisme.

RÉSULTATS

Au total 322 souches nous ont été adressées par les 28 laboratoires participants. Chaque centre a envoyé de 2 à 15 souches (moyenne de 10 souches) isolées pendant une période

d'une durée moyenne de 38 jours. Les CMI ont été réalisées sur l'ensemble de cette population.

Les résultats des CMI des antibiotiques testés vis-à-vis des 322 souches (étendue des CMI, CMI 50 % et 90 %) ainsi que la prévalence de la sensibilité par antibiotique sont rapportés dans le tableau 1.

Toutes les souches ont été trouvées sensibles aux β -lactamines (pénicilline G : CMI de $\leq 0,03$ à $0,06$ mg/l, amoxicilline et céfotaxime : CMI de $\leq 0,03$ à $0,125$ mg/l), et à la pristinamycine (CMI de $\leq 0,03$ à $0,5$ mg/l). Aucune résistance de haut niveau n'a été décelée vis-à-vis de la gentamicine (CMI de $0,5$ à 64 mg/l). Vis-à-vis des tétracyclines, 59/322 souches sont sensibles (18,3 %), 263/322 souches (81,7 %) sont intermédiaires (1 souche) ou résistantes (262 souches).

En ce qui concerne les macrolides, 54 souches (16,8 %) sont intermédiaires (19 souches) ou résistantes (35 souches) à l'érythromycine et 42 souches (13 %) sont résistantes à la clindamycine. Les phénotypes de résistance aux macrolides ont été recherchés sur les 54 souches intermédiaires ou résistantes à l'érythromycine : 42 souches (77,8 %) sont de phénotype MLSB constitutif, 6 souches (11,1 %) ont un phénotype MLSB inductible et 6 souches (11,1 %) sont de phénotype M.

Parmi les 28 centres ayant adressé des souches, 23 ayant isolé 299 souches de SGB, ont pu documenter le nombre de dépistage reçus ($n = 3096$). La prévalence du portage a varié de 5,1 % à 22,5 % (tableau 2) ; la prévalence moyenne a été de 9,6 % et la médiane de 10 %.

Tableau 2

Prévalence du portage de SGB			
N° Centre	Nb dépistages	Nb SGB	Prévalence
1	39	2	5,1
2	245	14	5,7
3	263	15	5,7
4	242	14	5,7
5	187	11	5,8
6	127	9	7
7	52	4	7,6
8	195	15	7,7
9	174	15	8,6
10	160	15	9,3
11	140	14	10
12	149	15	10
13	147	15	10,2
14	140	15	10,7
15	137	15	10,9
16	110	12	10,9
17	118	14	11,8
18	93	13	13,9
19	90	13	14,4
20	81	15	18,5
21	76	15	19,7
22	69	15	21,7
23	62	14	22,5

DISCUSSION

Dans cette enquête, la prévalence (9,6 %) du portage vaginal de SGB est cohérente avec les données estimées en France à 10 % [1]. Néanmoins, cette prévalence varie beaucoup selon les centres (5,1 à 22,5%).

Dans la mesure où il n'a pas été exigé de suivre au sens strict les recommandations de l'Anaes pour l'isolement de la bactérie, l'utilisation de méthodes différentes pourrait expliquer les variations des prévalences constatées. Pour clarifier ce point, les 23 laboratoires participants ont été enquêtés par téléphone.

Aucune différence de technique n'a été mise en évidence : 22 des 23 laboratoires ont utilisé un isolement sur gélose au sang sans enrichissement sélectif.

Ainsi, si un élément technique explique ces variations, il faut probablement le rechercher dans la qualité du prélèvement. Celui-ci doit être réalisé selon les recommandations de l'Anaes « sur l'ensemble de la cavité vaginale incluant absolument le balayage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve » pour charger au maximum l'écouvillon avec les sécrétions vaginales.

En ce qui concerne la sensibilité des souches aux antibiotiques, la situation en France est comparable à celle rapportée dans d'autres pays ou lors d'enquêtes locales [1,2,3,4,6].

Les souches de SGB de portage sensibles aux tétracyclines sont maintenant peu nombreuses (18,3 %) et confirment les données internationales (8 à 18 % selon les auteurs) [2,3].

Dans cette enquête, les souches étudiées se sont révélées constamment sensibles aux β -lactamines. Dans la littérature,

quelques souches pour lesquelles les CMI des β -lactamines étaient plus élevées ont été décrites : une souche clinique de SGB ayant une CMI de la pénicilline G de $0,25$ mg/l au Canada [4], et 2 souches intermédiaires à la pénicilline G, 8 à l'amoxicilline et 17 souches tolérantes à la pénicilline G en cinétique de bactéricidie ont été signalées parmi 100 souches cliniques en Espagne [2]. Ces résultats incitent à une surveillance accrue de la sensibilité des SGB aux β -lactamines, molécules de choix pour le traitement des infections materno-fœtales en association à un aminoside.

Aucune souche de SGB n'a exprimé de haut niveau de résistance à la gentamicine dans cette enquête. Ce phénomène peut cependant exister : à l'hôpital Robert Debré (Paris), une prévalence de 0,3 % de souches résistantes de haut niveau à la gentamicine et une augmentation significative de la résistance à la kanamycine (3,7 % en 1997 et 8,5 % en 2002) a été constatée [6].

Quant aux macrolides, proposés en cas d'allergie, comme alternative aux β -lactamines dans l'antibioprophylaxie per-partum de l'infection à SGB, ils ne peuvent être utilisés que sur les données de l'antibiogramme étant donné la prévalence actuelle des souches résistantes : 16,8 % de souches intermédiaires ou résistantes à l'érythromycine et 13 % de souches résistantes à la clindamycine dans cette étude. Néanmoins, ces valeurs sont proches des valeurs les plus faibles rapportées dans la littérature : entre 16 et 21, 4 % de souches intermédiaires ou résistantes à l'érythromycine et 8 à 17,5 % de souches résistantes à la clindamycine [3,4]. Les phénotypes de résistance à ces molécules sont le plus souvent de type MLSB constitutif, résultat qui interdit toute utilisation de la clindamycine pour ces souches.

CONCLUSION

Cette étude montre que les souches de SGB de portage vaginal isolées en fin de grossesse ne sont pas actuellement plus résistantes aux antibiotiques en France que dans les autres pays industrialisés. Par conséquent, l'utilisation de la pénicilline G pour l'antibioprophylaxie per-partum de l'infection à SGB est pertinente. L'érythromycine préconisée chez les sujets allergiques ne peut être utilisée que sur les données de l'antibiogramme. Néanmoins, l'antibioprophylaxie pourrait exercer une pression de sélection à moyen terme justifiant la poursuite de cette surveillance et une surveillance nationale pour les souches isolées des prélèvements néonataux.

Réseau du Collège de bactériologie virologie hygiène des hôpitaux : Dominique Barraud (CH Gonesse), Hubert Chardon (CH Aix-en-Provence), Jean-Pierre Darchis (CH Compiègne), Florence Doucet-Populaire (CH Versailles), Françoise Geffroy (CH Quimper), Claude Grasmick (CH Cahors), Jean-Pierre Lafargue (CH Dax), Evelyne Lecaillon (CH Perpignan), Céline Ramanantsoa (CH Le Mans), André Trevoux (CH Mulhouse).

Réseau des laboratoires privés (RBML et Epiville) : Guy Cheviet (LABM Nantes), Daniel Dye (LABM Grenoble), Jean-Marc Feryin (LABM Marseille), Jean Gandois (LABM Toulouse), François Guerin (LABM Metz), Jean-Claude Herbaut (LABM Lille), Patrice Laudat (LABM Tours), Jacques Thierry (LABM Lyon).

Réseau des Centres hospitaliers universitaires : Bertille de Barbeyrac (CHU Bordeaux), Catherine Chanal (CHU Clermont-Ferrand), Sylvie Charachon (CHU Nîmes), Ghislaine Grollier (CHU Poitiers), Léa Lebrun (AP-HP, Bécélère, Clamart), Christian Martin (CHU Limoges), Annie Pavis (CHU Nancy), Marie-Elisabeth Reverdy (CHU Lyon), Didier Tandé (CHU Brest), Charlotte Verdet (AP-HP, Tenon, Paris).

RÉFÉRENCES

- [1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Septembre 2001. (www.anaes.fr)
- [2] Betriu C, Gomez M, Sanchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazo JJ. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B Streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; **38**:2183-6.
- [3] De Mouy D, Cavallo JD, Leclercq R, Fabre R and the Aforcopi-bio Network. Antibiotic susceptibility and mechanisms of erythromycin resistance in clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* : French multicenter study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; **45**:2400-2.
- [4] De Azavedo JC, Mc. Gavin M, Duncan C, Low DE, Mc. Geer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and non invasive group B *Streptococcus* isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; **45**:3504-8.
- [5] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Communiqué 2003. (Ed. janvier 2003)
- [6] Mariani-Kurkdjian P, Benayoun E, Bingen E, Aujard Y. Streptocoques du groupe B et résistance à haut niveau aux aminosides : implications thérapeutiques pour le nouveau-né. *Arch. Pédiatr.* 2003; **10**:736-7.