

REMERCIEMENTS

Aux équipes soignantes, laboratoires de microbiologie et équipes opérationnelles d'hygiène de chacun des hôpitaux concernés ; à Véronique Pavec et Benoit D'Almeida, médecins inspecteurs de santé publique des Ddass du Nord et du Pas-de-Calais ; à Karine Lebasclé (CClin Paris-Nord), Lise Denoëud et Agnès Lepoutre (InVS).

RÉFÉRENCES

- [1] Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24: 284-95.
- [2] Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii* : risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996;174:1279-87.
- [3] Enquête de prévalence nationale 2001 - Résultats. Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Institut de veille sanitaire, 2003. 84 p. http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2003/raisin_enp_2001/index.html
- [4] Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41:3542-7.

- [5] Recommandations du Cclin Paris Nord aux établissements de santé de la région Nord-Pas-de-Calais, Octobre 2003. http://www.ccr.jussieu.fr/CClin/ACTU_DIVERS/RecoAcineto.pdf
- [6] Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2^{ème} ed. ministère de la Santé, 1999, pp.19-24. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html>
- [1] Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique. http://reaannecy.free.fr/Documents/legislation/decret_26_07_2001.htm
- [8] Circulaire Dhos/SDO/N° 2003/413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue. <http://nosobase.univ-lyon1.fr/legislation/organisation/ci270803.pdf>
- [9] Cclin Paris-Nord. Surveillance des BMR à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord (hors AP-HP de Paris) : rapports 2000, 2001, 2002. <http://web.ccr.jussieu.fr/CClin/BMR/BMR.html#rapp>
- [10] Cattoen C, Lagrault B, Blanckaert K, Urbina MA, Chagnon JL. Impact de modifications de pratiques en matière d'hygiène, d'organisation des soins et de prescription sur la consommation d'antibiotiques dans un service de réanimation polyvalente. 23^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (Ricaï), Paris, 4-5 décembre 2003 (abstract n° 367/51P).

Émergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A

Anne Bouvet¹, Hélène Aubry-Damon², Yves Péan³

¹Centre national de référence des Streptocoques, Service de microbiologie, Hôtel Dieu, AP-HP, Université Paris V

²Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

³Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

INTRODUCTION

Streptococcus pyogenes ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est à la fois responsable d'infections focales comme les angines et les infections cutanées bénignes, et d'infections invasives sévères [1]. Une augmentation de la résistance aux macrolides des souches invasives et non invasives a été constatée en France et dans d'autres pays européens [2-4].

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Depuis l'enquête prospective nationale de 1995, le Centre national de référence (CNR) des Streptocoques a étudié les souches responsables d'infections invasives, telles que dermohypodermite nécrosante ou syndrome de choc toxique. Ces souches lui ont été adressées spontanément lors d'infections sévères ou de cas groupés, indépendamment de tout échec thérapeutique. La résistance aux antibiotiques de ces souches a été comparée à celle des souches responsables d'angines aiguës (Observatoire de surveillance de la sensibilité des SGA en Bourgogne) ou d'autres infections répertoriées par les microbiologistes du réseau du CNR. Ces données ont été confrontées aux autres données françaises disponibles.

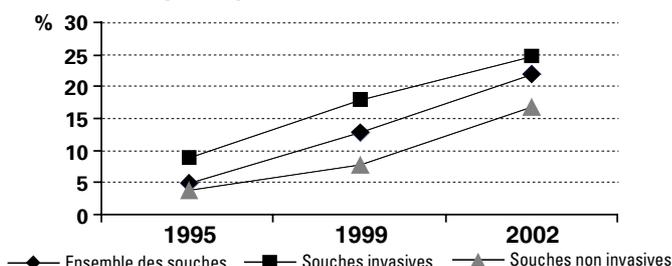
RÉSULTATS

La proportion de souches résistantes aux macrolides analysées par le CNR a progressé de 13,5 % (10/74) en 1999 à 23 % (19/82) en 2002 pour les souches invasives, et de 8 % (14/177) en 1995 à 23 % (58/247) en 2002 pour les souches non invasives (figure 1). En 2003, elle dépasse 20 % de l'ensemble des souches.

L'analyse des autres sources d'information corrobore la progression de la résistance des SGA en France (tableaux 1 et 2).

Figure 1

Résistance à l'érythromycine des souches invasives et SGA, 1995-2002



Source : données du Centre national de référence des Streptocoques

Tableau 1

Évolution de la résistance aux macrolides des souches de *S. pyogenes*

Année	Population (source)	Infections	Nombre de souches	Résistance aux macrolides	Auteurs	Référence
1996-1999	Enfants et Adultes (Réseau hospitalier Réussir)	Infections invasives et non invasives	2 890	9 % en 1996 - 11 % en 1997 16 % en 1998 - 18 % en 1999		Colloque Onerba Ricaï ^a Paris 2003 www.onerba.org
1997-2002	Enfants et Adultes (Hôpital de Caen)	Infections ORL et suppurations cutanées	329 (50/an)	2 % en 1997 - 12 % en 1998 6 % en 1999 - 17 % en 2000 24 % en 2001 - 45 % en 2002	Almire C, Leclercq R et Fines M	Ricaï-Paris 2003 Abstract 166/34c

^a Ricaï: Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse

Tableau 2

Études complémentaires sur la résistance aux macrolides de *S.pyogenes*

Année	Population (source)	Infections	Nombre de souches	Résistance aux macrolides	Auteurs	Référence
1996-1999	Enfants (réseau pédiatres)	Angines aiguës	1 500	6 %	Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, <i>et al.</i>	Antimicrob Agents Chemother 2000 [5]
1999 (2 semaines)	Patients hospitalisés (111 CHG) ^b	Bactériémies	56	12 %	Collège de Bactériologie, de Virologie et d'Hygiène des hôpitaux généraux	Colloque Onerba, RicaiParis 2000
2000-2001 (8 mois)	Population générale (Observatoire Bourgogne)	Angines aiguës	247	15 %	Mihaila-Amrouche L, Loubinoux J et Bouvet A	ECCMID ^c -Glasgow 2003 Abstract P736 & [3]
2002	Consultation enfants (Hôpital R. Debré, Paris)	Angines aiguës	93	14 %	Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, François M, Van Den Abbeele T, <i>et al.</i>	Ricai-Paris 2003 Abstract 327/49p
2002	Enfants et Adultes (15 CHU ^d ou CHG et 4 réseaux ville et hôpital)	Infections invasives et non invasives	1 375	28 %		Coloque Onerba Ricai Paris 2003
2002-2003	Enfants	Angines aiguës	322	22 %	Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, <i>et al.</i>	[4]

^b CHG : Centres Hospitaliers Généraux ; ^c ECCMID : European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ; ^d CHU : Centres Hospitalo-Universitaires

Depuis 2002, le principal mécanisme de résistance aux macrolides en France est une méthylation liée au gène *ermB* et conférant une résistance de haut niveau à tous les macrolides et apparentés : érythromycine, josamycine, spiramycine, midécamycine, azithromycine et clindamycine. La streptogramine A, composant de la pristinamycine, reste cependant active sur ces souches, contrairement à la streptogramine B. Le clone de biotype 1, sérotype T28 et génotype *emm28*, responsable d'une épidémie d'angines en Bourgogne pendant l'hiver 2000 [3], a diffusé en France [4] et dans d'autres pays d'Europe [6, 7]. Ce clone présente un haut niveau de résistance à l'érythromycine, la streptomycine, la kanamycine et la bacitracine ; il reste sensible aux pénicillines, aux céphalosporines et aux synergistines [3]. Il participe en France aux 21 % de souches invasives (25/119) étudiées en 2003 (Rapport CNR).

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'incidence des infections invasives à SGA tend à augmenter depuis 2000 [8]. Cette augmentation n'est probablement pas due à un biais de surveillance, du fait de la stabilité du réseau Epibac lors des dernières années. L'incidence des septicémies est estimée à 1,7 pour 100 000 habitants en 2002, après redressement lié à une exhaustivité des signalements de 80 % [8]. La proportion des souches résistantes aux macrolides isolées de l'ensemble des infections à SGA en France dépasse 20 % depuis 2002. Elle varie de 30 à 45 % des souches selon les rapports. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve établissant un lien direct entre augmentation de la résistance et augmentation de l'incidence des infections invasives. L'émergence concomitante d'un clone de biotype 1, sérotype T28, génotype *emm28* de haut niveau de résistance à l'érythromycine, risque d'amplifier encore le phénomène de sélection de souches multirésistantes. En effet, tous les macrolides et la bacitracine (utilisée en traitement local) ont la capacité de sélectionner ce clone [3, 6]. En Europe, les disparités du niveau de résistance peuvent être liées à une pression de sélection variable d'un pays à l'autre, selon les modes de prescriptions des antibiotiques [9].

L'atteinte d'un tel niveau de résistance des SGA aux macrolides et à la clindamycine doit être prise en compte dans les recommandations de traitement des angines chez les sujets allergiques aux pénicillines. En effet, des traitements de courte durée incluant céphalosporines ou macrolides sont recommandés. Cependant, ces derniers ne peuvent être prescrits que

si les souches ont été isolées et reconnues sensibles. De même, l'efficacité d'autres antibiotiques mérite d'être évaluée pour le traitement des infections graves à SGA nécessitant l'association à la pénicilline G d'un antibiotique à pénétration intracellulaire, tel que la clindamycine [1].

Les données du CNR, corroborées par d'autres études ont permis de détecter l'émergence progressive de ce phénomène de résistance et d'en caractériser le mécanisme. La surveillance de la résistance des SGA responsables d'infections communautaires mérite d'être renforcée en France à la fois pour les infections focales les plus fréquentes, et pour les infections invasives.

RÉFÉRENCES

- [1] Veysier-Belot C, Lejoyeux-Chartier F et Bouvet A. Erysipèle, cellulites et autres infections cutanées sévères à *Streptococcus pyogenes*. Presse Med 1999; 28:1959-65.
- [2] Schlegel L, Merad B, Rostane H, Broc V and Bouvet A. In vitro activity of midécamycin diacetate, a 16-membered macrolide, against *Streptococcus pyogenes* isolated in France, 1995-1999. Clin Microbiol Infect 2001; 7:362-6.
- [3] Mihaila-Amrouche L, Bouvet A. and Loubinoux J. Clonal spread of *emm* type 28 isolates of *Streptococcus pyogenes* multiresistant to antibiotics. J Clin Microbiol 2004; 42. A paraître en août 2004.
- [4] Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48. A paraître.
- [5] Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, et al. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1453-7.
- [6] Malhotra-Kumar S, Wang S, Lammens C, Chapelle S. and Goossens H. Bacitracin-resistant clone of *Streptococcus pyogenes* isolated from pharyngitis patients in Belgium. J Clin Microbiol 2003; 41:5282-4.
- [7] Perez-Trallero E, Garcia C, Orden B, Marimon JM and Montes M. Dissemination of *emm28* erythromycin-, clindamycin- and bacitracin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:123-6.
- [8] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Levy-Bruhl D, et al. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd; 34, à paraître le 20 juillet 2004.
- [9] Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. Clin Infect Dis 2004; 38:1251-6.