BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

31 juillet 2007 / n° 33

p.289 **Le BEH lance un appel à communications pour ses numéros thématiques**

p.291 **Sensibilité aux macrolides et apparentés de *Streptococcus pyogenes* (SGA) au cours des angines aiguës en France, hiver 2005-2006** / *Susceptibility of* Streptococcus pyogenes *(SGA) to macrolides and clindamycin in acute tonsillitis in France, winter 2005-2006*

p.293 **Les usagers des consultations cannabis, France, 2005** / *Assessment of the French cannabis use disorder services programme in 2005*

Interruption de la parution du BEH pendant le mois d'août, prochain numéro le 4 septembre

Le BEH lance un appel à communications pour ses numéros thématiques

Objectif

Les numéros du BEH sont aujourd'hui répartis entre des numéros thématiques, dont le sommaire est programmé en lien avec un coordinateur scientifique et le comité de rédaction, et des numéros « de base » qui sont constitués par les articles soumis spontanément.

En lançant un appel à communications pour ses numéros thématiques, le BEH souhaite ouvrir leur contenu à tous les acteurs de la surveillance de l'état de santé des populations, permettant ainsi à la revue de jouer encore plus nettement son rôle d'outil de partage de la connaissance épidémiologique.

Rappel des points principaux de la ligne éditoriale

Le BEH a vocation à publier les résultats de travaux qui concernent la surveillance de l'état de santé des populations, quel que soit le champ de cette surveillance. Il s'attache aussi à rendre compte de travaux dédiés à l'étude de l'état de santé de populations spécifiques : jeunes, personnes âgées, personnes en situation de précarité…

Les travaux soumis au BEH concernent principalement des données françaises. Ils peuvent aussi traiter d'autres pays francophones ou d'analyses comparatives entre plusieurs pays, dont la France.

Les articles soumis au BEH doivent apporter aux lecteurs des données chiffrées validées, aussi récentes que possible. Les résultats présentés peuvent être le fruit de programmes de surveillance pérennes, d'enquêtes régulières ou d'enquêtes/investigations ponctuelles.

Les travaux décrits doivent intéresser largement et être compris par des non spécialistes d'un domaine. En effet, certains lecteurs du BEH exercent sur un champ d'activité spécifique, notamment dans le domaine des maladies infectieuses, mais la grande majorité du lectorat est constituée de professionnels de santé aux responsabilités plutôt « transversales » rarement spécialisés sur une pathologie précise.

Pour plus de précisions, voir la ligne éditoriale complète sur le site de l'InVS
http://www.invs.sante.fr/beh/beh_recommandations_aux_auteurs_2007.pdf

Modalités de soumission/sélection/relecture

La soumission d'un article se fait en deux temps. En premier lieu, l'envoi d'un résumé structuré d'une vingtaine de lignes décrivant les objectifs/caractéristiques essentiels du travail proposé. Puis, à l'issue de l'élaboration définitive du sommaire du numéro et si le projet est retenu, l'envoi de l'article lui-même.

A ce stade, il est entendu que l'article soumis suivra la même procédure de relecture que l'ensemble des articles du BEH : pré-lecture par les membres du comité de rédaction, puis relecture par deux pairs.

Format des articles

Les articles doivent suivre un plan structuré et être au format habituel du BEH : 1 800 mots, 3 à 4 tableaux/figures, 6 à 8 références, résumé structuré de 200 mots en français et en anglais, mots-clés en français et en anglais, traduction en anglais du titre de l'article et des titres des tableaux et figures. Exceptionnellement, les auteurs peuvent faire une demande argumentée de modification du format habituel.

Pour plus de précisions, voir les recommandations aux auteurs sur le site de l'InVS
http://www.invs.sante.fr/beh/beh_recommandations_aux_auteurs_2007.pdf

Numéros thématiques concernés et dates de soumission		
Numéro thématique	**Date de soumission des résumés**	**Date de soumission des articles**
Journée mondiale sans tabac 2008	15 octobre 2007	15 janvier 2008
Surveillance de la santé des voyageurs 2008	30 octobre 2007	30 janvier 2008
Surveillance de la santé mentale	15 décembre 2007	15 mars 2008
Surveillance de la santé en Polynésie française	15 janvier 2008	15 avril 2008
Surveillance des sites et sols pollués	30 janvier 2008	30 avril 2008
Surveillance de la santé mentale au travail	15 février 2008	15 mai 2008
Surveillance du VIH-sida	30 février 2008	30 mai 2008
Surveillance de l'hypertension et de l'hypercholesterolémie en population générale et sous-populations	15 mars 2008	15 juin 2008
Surveillance de la santé auprès des usines d'incinération ménagère	15 avril 2008	15 juillet 2008
Couverture vaccinale et/ou maladies à couverture vaccinale	15 mai 2008	15 août 2008
Surveillance des maladies rares	15 juillet 2008	15 octobre 2008
Journée mondiale sans tabac 2009	15 août 2008	15 novembre 2008
Surveillance de la santé des voyageurs 2009	15 septembre 2008	15 décembre 2008
Inégalités de santé	15 novembre 2008	15 février 2009
Veille sanitaire aux Antilles-Guyane	15 décembre 2008	15 mars 2009

La soumission d'articles pour les numéros « de base » du BEH

Malgré le développement des numéros thématiques, le BEH reste très attaché aux numéros « de base » constitués d'articles soumis spontanément par des équipes exerçant dans des secteurs très variés (organismes de recherche, services hospitaliers, agences sanitaires, registres, centres de santé, organismes d'assurance maladie…) et sur tous les sujets de la surveillance de l'état de santé des populations (maladies infectieuses, santé au travail, santé environnementale, maladies chroniques et traumatismes…).

N'hésitez-pas à envoyer vos manuscrits (redactionBEH@invs.sante.fr) qui seront examinés en comité de rédaction, puis par deux pairs. Quand un article est accepté, la parution est en général rapide, en moyenne quatre à six mois après la soumission. Le format des articles soumis spontanément est : 1 800 mots, 3 à 4 tableaux/figures, 6 à 8 références, résumé structuré de 200 mots en français et en anglais, mots-clés en français et en anglais, traduction en anglais du titre de l'article et des titres des tableaux et figures.

Pour plus de précisions, voir les recommandations aux auteurs sur le site de l'InVS http://www.invs.sante.fr/beh/beh_recommandations_aux_auteurs_2007.pdf

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

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

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 évaluables 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_B 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 β-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_B 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 β-hémolytique du groupe A (SGA), résistance, macrolides, angine aiguë / *Group A β-haemolytic Streptococcus (GAS), resistance, macrolides, acute tonsillitis*

Introduction

Le streptocoque β-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 pour 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 β-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 [3]	Catégorisation SIR [1,2] 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	–	–	–	–	–	–	–

[1] S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.
[2] Concentrations critiques selon les recommandations du CA-SFM 2006 : 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 [4].
[3] 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, groupage 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_B). La recherche des gènes de résistance *erm* (A), *erm* (B) et *mef* (A) a été réalisée par PCR [5]. La détermination des génotypes *emm* (sérotypes moléculaires) a été réalisée par séquençage partiel du gène *emm* 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'age 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_B de type constitutif. De plus, 86 % de ces souches appartenaient aux génotypes *emm 11* (49 %) et *emm 28* (37 %).

Les autres souches hébergeaient le gène *mef* (A) dans 18 % des cas (phénotype M) associé au génotype *emm 4* et le gène *erm* (A) dans 6 % des cas (phénotype MLS_B inductible). 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'était 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-resistantes ERY-TETRA étaient de génotypes *emm 11*. Les 15autres se répartissaient dans les génotypes suivants : *emm* 94 (n=5), *emm* 12 (n=4) ; *emm* 22 (n=4) ; *emm* 28 (n=1) et *emm*77 (n=1). Au total près de 91% (42/46) des souches de génotype *emm* 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 croissaient 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 *emm* les plus fréquents étaient les suivants : *emm*11 (n=46, soit 36,8 %), *emm*28 (n=35, soit 28 %), tous deux associés au gène *erm* (B) et *emm*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 *emm*11 (37 %), *emm*28 (18,5 %) et *emm*4 (3,7 %). En région Provence-Alpes-Côte d'Azur, les clones les plus fréquents étaient *emm*4 et *emm*11 (33,3 % chacun) puis *emm*28 (8,3 %) alors qu'en région Rhône-Alpes, *emm*28 (46,7 %) et *emm*11 (33,3 %) prédominaient et qu'aucun clone *emm*4 n'était retrouvé.

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

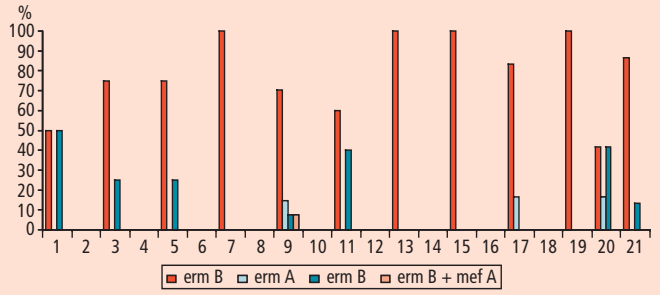
Seulement 58 patients (5,7 %) avaient reçu un traitement antibiotique au cours du dernier mois, parmi eux 34 avaient pris de l'amoxicilline et 5 un macrolide. L'analyse de l'association entre l'exposition des individus aux macrolides et la sensibilité des SGA à ces molécules n'a donc pas été approfondie.

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-

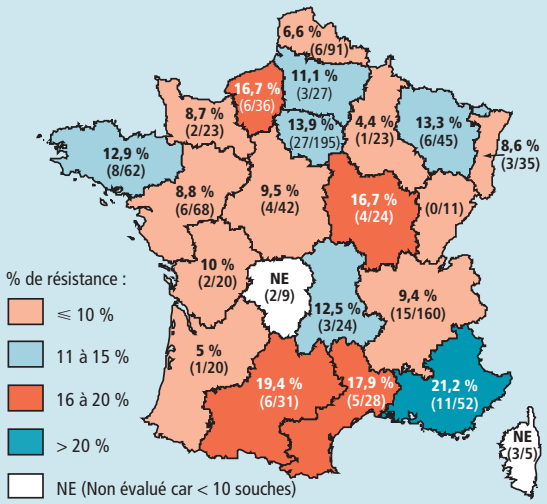
Figure 1 **Répartition régionale des gènes de résistance parmi les souches résistantes à l'érythromycine (n=125), France, 2005-2006**
Figure 1 Regional distribution of resistance genes among erythromycin-resistant strains (n=125), France, 2005-2006



1 Bourgogne (4)
2 Alsace : NE
3 Bretagne (8)
4 Aquitaine : NE
5 Centre (4)
6 Auvergne : NE
7 Haute-Normandie : NE
8 Basse-Normandie : NE
9 Ile-de-France (27)
10 Champagne-Ard. : NE
11 Languedoc-Roussillon (5)
12 Corse : NE
13 Lorraine (6)
14 Limousin : NE
15 Midi-Pyrénées (6)
16 Picardie : NE
17 Nord-Pas-de-Calais (6)
18 Poitou-Charentes : NE
19 Pays de la Loire (6)
20 Provence-Alpes-Côtes-d'Azur (12)
21 Rhône-Alpes (15

Le nombre de souches par région figure entre parenthèses à côté de chaque nom.
NE = Non évaluation car < 4 souches.

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



Pourcentage et nombre de souches de SGA non sensibles à l'érythromycine (I+R ; CA-SFM) selon les régions / *GAS strains NS (I+R ; CA-SFM) to erythromycin according to region*

gines aiguës 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 œvre 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 Epidémiol 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.

[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.

[9] Seppala H, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A strepptococci 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.*

Résultats – Environ 95 % des CC ont participé, soit 4 202 consultants, dont 3 000 consommateurs, en majorité des garçons (80 %), mineurs ou jeunes adultes (90 %). La moitié fait état d'un usage quotidien de cannabis. Près de 40 % des recours sont d'origine judiciaire (surtout chez les jeunes adultes masculins), contre 30 % de demandes spontanées (plutôt féminines) et 30 % de recours à la demande d'un tiers de l'entourage (pour les mineurs). Près de 60 % des usagers sont diagnostiqués en situation d'abus ou de dépendance : parallèlement, 47 % de l'ensemble des consultants sont reçus par un médecin ou un psychologue.

Discussion-Conclusion – Les CC fonctionnent comme une plate-forme de repérage, d'information et/ou d'orientation des publics en situation d'abus ou de dépendance. Ce premier bilan apporte des éléments nouveaux, notamment sur le « décrochage » en cours de suivi, qui seront approfondis dans l'édition 2007 de l'enquête.

Methods – *The French Monitoring Centre for Drugs (OFDT) set up a questionnaire survey regarding professionals who consulted outpatients on a given month in order to describe the users' profiles and practices. Patients were then followed up during 14 weeks.*

Results – *The response rate was satisfactory (95% of these services). The survey included 4,202 study cases, among whom 3,000 were cannabis outpatients. A large majority of male clients is reported (80%) and 90% are minors or young adults. One half reported a daily cannabis use. Important rates of justice-referred clients are noticeable (40%), particularly among male young adults, while 30% of clients are self-referred (with high proportions of female clients) and 30% are referred by friends or relatives (especially minors). Almost 60% of cannabis users are diagnosed with cannabis abuse or dependence, while 47% of cannabis clinics clients are taken care of by a practitioner or a psychotherapist.*

Discussion-Conclusion – *These cannabis clinics play the role of screening, information or guidance platforms for outpatients diagnosed with cannabis misuse and dependence. This first assessment brings new information, namely on the drop-out from follow-up, which will be developed in the 2007 survey.*

Mots clés / *Key words*

Cannabis, usagers de drogues, abus, dépendance, usage problématique de drogue / *Cannabis, drug users, drug misuse, dependence, problematic drug use*

Introduction

Le cannabis est le produit psychoactif illicite le plus expérimenté et le plus consommé en France, en particulier chez les jeunes. En 2005, à 17 ans, la moitié des adolescents déclarait avoir fumé du cannabis au moins une fois dans leur vie mais 15 % des garçons et 6 % des filles de cet âge faisaient état d'un usage régulier[1] du produit [1].

L'objectif de « casser l'expansion du cannabis » a été affirmé en 2004 comme une priorité de l'action gouvernementale en matière de toxicomanie [2]. Un dispositif de consultations spécifiques visant à offrir une intervention adaptée aux jeunes usagers et à leurs familles a été mis en place, dans le sillage de la campagne d'information sur les effets de la consommation de cannabis lancée par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Ces consultations ont été conçues pour proposer une information aux usagers à risque, une prise en charge brève aux usagers en situation d'abus et une orientation vers une prise en charge spécialisée à ceux repérés comme dépendants.

Ces « consultations cannabis » (CC) ont été adossées au dispositif d'addictologie existant : 75 % sont rattachées à un Centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST), 15 % à un service hospitalier, 10 % à un Centre de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA) ou à un CSST/CCAA. L'Observatoire des drogues et des toxicomanies (OFDT) a mis en place, dès le lancement du dispositif, un système d'information mensuelle qui a permis de dénombrer le public reçu au cours des 12 premiers mois d'activité (de mars 2005 à février 2006), soit 15 200 consommateurs (vus une fois ou plus) et 12 400 personnes de l'entourage d'un usager[2], ainsi qu'une enquête nationale visant à caractériser ce public et le suivi qui lui est offert [3].

Matériel et méthodes

Population étudiée

L'enquête un mois donné sur les personnes accueillies en CC a été menée par questionnaire anonyme auprès des professionnels qui ont reçu les patients (ou leur entourage) entre le 15 mars et le 15 avril 2005 et les ont suivis jusqu'au 30 juin (pendant 14 semaines).

Données recueillies et méthode d'analyse

Le matériau recueilli permet de décrire l'ensemble des consultants, usagers de cannabis ou non. Il comprend des informations sur le profil sociodémographique des usagers, l'historique de leur(s) consommation(s) de produits psychoactifs, les modalités de recours au dispositif et le « parcours de suivi » (diagnostic, nombre de consultations, délais d'attente, orientation) ; sur le sexe et le statut des non-usagers (parents, conjoints, frères ou sœurs) ainsi que la nature de leur demande (information, conseil, demande de prise en charge ou de soutien). Il renseigne enfin sur les pratiques professionnelles (repérage des consommations nocives, suite donnée à la 1re consultation, etc.).

Les questionnements relatifs au profil sociodémographique des consultants et aux modalités de leur consommation ont été calqués sur l'enquête Escapad, afin de comparer leurs caractéristiques à celles de la population générale (à 17-18 ans). Enfin, les questions visant à évaluer l'usage de cannabis ont permis de distinguer les usages simples des usages à risque, nocifs ou des situations de dépendance, en s'appuyant sur le diagnostic clinique établi par le professionnel lors de l'inclusion du patient dans l'enquête.

Les données recueillies ont fait l'objet d'un traitement statistique à l'aide du logiciel SPSS version 10.1. Les facteurs associés au drop-out ont été étudiés à l'aide d'une régression logistique multivariée visant à produire des odds ratios ajustés sur des variables individuelles (âge, situation scolaire ou professionnelle, fréquence d'usage du cannabis, origine du recours à la consultation) et des variables liées à la structure prenant en charge l'individu (rattachement à un CSST ou autre, type de professionnel rencontré). Les observations comportant une donnée manquante ont été exclues de la régression.

Résultats

Sur 266 CC, 95 % ont retourné une réponse. En ôtant celles qui étaient fermées ou inactives (aucun patient au cours du mois d'inclusion), l'échantillon effectif comprend 229 CC, réparties dans 95 départements (métropole et Dom). La population décrite représente 4 202 personnes : 72 % de consommateurs et 28 % de personnes de l'entourage d'un consommateur. Ce ratio reflète la structure du public reçu au cours d'un mois donné. Il prend à la fois en compte les consommateurs qui consultent pour la première fois et ceux qui sont déjà venus auparavant en consultation cannabis.

Profil sociodémographique

Les consommateurs reçus en consultation sont en majorité des garçons (80 %). La plupart des personnes de l'entourage d'un consommateur sont des mères (58 %), venues de leur propre chef ou pour accompagner un usager mineur. L'âge moyen des consommateurs est de 21 ans environ, chez les garçons comme chez les filles. Environ 25 % sont mineurs, 62 % sont des jeunes majeurs (18-25 ans) et 13 % ont plus de 25 ans.

Avant 20 ans, la plupart sont élèves ou étudiants. Leur profil scolaire diffère de celui des adolescents en population générale : à 18 ans, ils sont moins

[1] 10 à 19 épisodes de consommation dans les trente derniers jours.

[2] Source : données du recueil mensuel d'activité, OFDT.

Figure 1 **Usage régulier d'alcool (au moins 10 épisodes de consommation dans les trente derniers jours) selon la fréquence d'usage du cannabis, France, 2005 / *Figure 1 Regular alcohol use, according to the frequency of cannabis use, France, 2005***

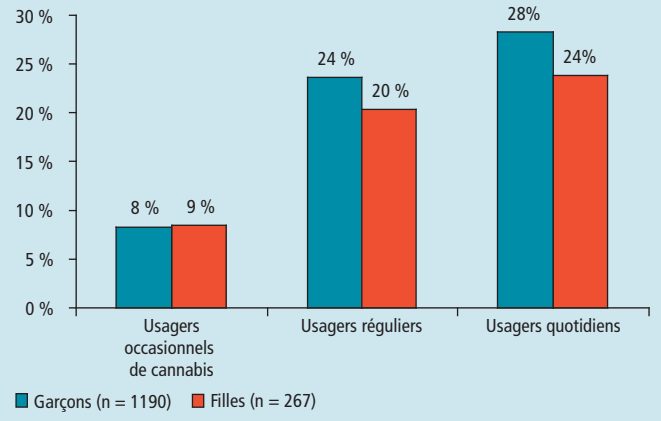
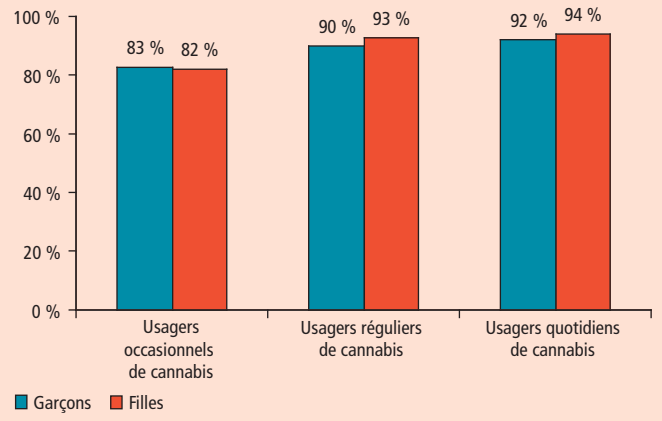


Figure 2 **Usage quotidien de tabac, selon la fréquence d'usage du cannabis et le sexe, France, 2005 / *Figure 2 Daily use of tobacco, by cannabis use frequency and sex, France, 2005***



souvent scolarisés (78 % *vs.* 96 % des jeunes interrogés dans l'enquête Escapad 2003 [4]) et ils sont plus souvent inscrits dans des filières d'apprentissage ou de formation alternée (25 % *vs.* 12 %). Les consommateurs de plus de 25 ans sont en majorité des actifs occupés.

Consommation de substances psychoactives

Les niveaux de consommation de cannabis déclarés sont contrastés : 45 % des consultants sont des usagers quotidiens, 20 % font état d'une consommation régulière (10 à 29 usages dans le mois passé) et 35 % sont des usagers occasionnels (10 % n'ont pas du tout consommé au cours des 30 derniers jours). La fréquence et l'intensité apparaissent étroitement corrélées : 53 % des usagers quotidiens de cannabis disent fumer au moins 5 joints un jour de consommation (*vs.* 28 % des usagers réguliers). De même, l'usage actuel est corrélé à l'âge d'expérimentation : la première consommation de cannabis est systématiquement plus précoce chez les usagers quotidiens.

L'usage associé de substances licites est courant : la quasi-totalité (88 %) des consultants sont des fumeurs quotidiens de cigarettes et l'usage régulier d'alcool concerne près d'1 consommateur sur 5 (20 % chez les garçons, 18 % chez les filles). Il est corrélé à l'usage de cannabis : 27 % des usagers quotidiens de cannabis sont des buveurs réguliers, contre 23 % des usagers réguliers et 8 % des usagers occasionnels de cannabis. Les différences par sexe sont d'autant plus marquées dans le sens d'une surconsommation masculine d'alcool que l'usage de cannabis est régulier (figure 1).

Parmi les seuls usagers quotidiens de cannabis, 14 % sont des buveurs quotidiens d'alcool et 92 % sont des fumeurs quotidiens de tabac (les filles un peu plus souvent que les garçons) (figure 2).

L'expérimentation d'ecstasy concerne un quart des consultants âgés de 17-18 ans : elle est un peu plus fréquente que chez les usagers réguliers de cannabis du même âge en population générale (21 % dans Escapad 2003 [4]).

Origine du recours

Le recours aux consultations est différent selon le sexe : chez les garçons, 40 % relèvent d'une injonction judiciaire, contre 30 % de consultations à la demande d'un tiers (entourage familial ou éducatif) et 30 % de démarches spontanées. Chez les filles, les recours spontanés arrivent en tête (41 %), devançant les démarches sur suggestion d'un tiers (40 %), loin devant les orientations judiciaires (19 %).

Avant 20 ans, la consultation a lieu à la demande d'un tiers dans la moitié des cas ; entre 20 et 28 ans, elle est majoritairement induite par une décision judiciaire, en particulier chez les garçons ; à partir de 29 ans, les demandes spontanées deviennent prépondérantes. La majorité des consommateurs venus d'eux-mêmes sont en situation de dépendance, contre seulement un quart des consultants adressés par la justice (figure 3).

Suivi proposé

L'accueil est différencié selon les structures et selon les profils : lors du 1er contact, les consommateurs sont vus par un psychologue (35 %), un éducateur (25 %) ou un infirmier (21 %) et seulement 12 % par un médecin. De plus, 5 % des consommateurs sont vus par deux professionnels au moins (le plus souvent, un binôme médecin-infirmier ou éducateur-psychologue). Selon le diagnostic, ils sont invités à poursuivre, ou non, l'évaluation (figure 4).

Figure 3 **Diagnostic d'usage, selon l'origine du recours à la consultation, France, 2005 / *Figure 3 Use diagnosis, according to the referral, France, 2005***

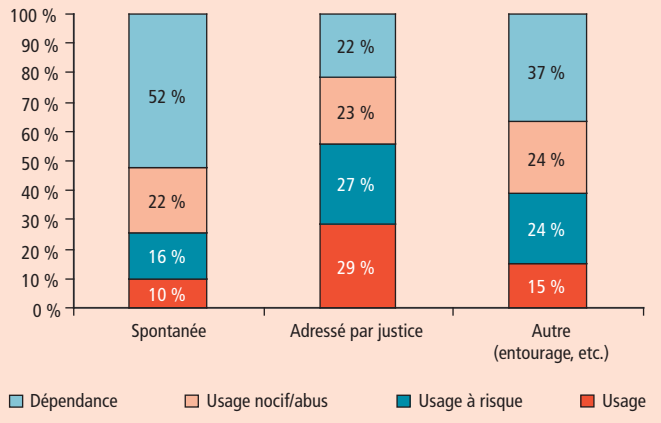
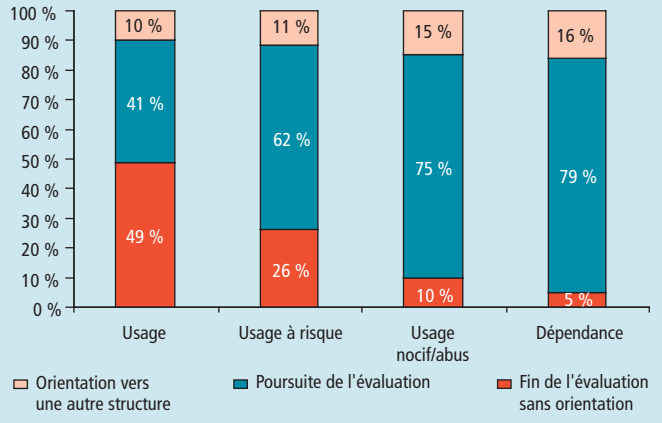


Figure 4 **Suite donnée à la première consultation, selon le diagnostic d'usage, France, 2005 / *Figure 4 Clinical management after first session, according to the cannabis use risk-assessment, France, 2005***



Ils peuvent, aux différents stades du suivi, être orientés vers une autre structure : groupe de parole ou point écoute dans les cas d'usage à risque (23 %), structure de soins aux toxicomanes quand l'abus (23 %) ou la dépendance (36 %) sont établis par le clinicien (*cf. infra*).

Le suivi proposé aux consultants dure en moyenne 1 mois. Un tiers abandonne le suivi en cours. Ce taux de « drop-out », avoisinant 29 % après la 1re consultation, est particulièrement élevé après la 2e consultation (55 %) : il se stabilise ensuite, lors des 3e et 4e consultations, autour de 25 %. Il apparaît que les jeunes adultes (majeurs de moins de 25 ans) ont, toutes choses égales par ailleurs, deux à trois fois plus de chances que les mineurs de « décrocher » après la 1re consultation.

Pratiques de repérage des consommations nocives

Les 3/4 des CC déclarent utiliser un ou plusieurs outils de repérage des consommations problématiques mais 13 % n'en utilisent aucun. Il peut s'agir de tests validés ou en cours de validation (tels le Cast [5] ou le DETC-CAGE[3]) aussi bien que de grilles internes, ni uniformes ni comparables entre elles (pour 4 CC sur 10). Du fait de ces pratiques variées, moins de la moitié des consommateurs (48 %) a fait l'objet d'un diagnostic d'usage soutenu par des outils diagnostiques validés et parmi eux, 10 % ont été appréhendés avec deux tests, *vs.* 2 % avec trois tests différents. Les critères diagnostiques mis en œuvre répondent donc à une appréciation clinique qui n'est pas exclusivement formulée à l'appui des tests de repérage connus. Si les pratiques de dépistage sont hétérogènes, la durée des prises en charge est cohérente avec le résultat des repérages : les usagers identifiés comme étant « à risque » font l'objet de suivis plus courts que ceux qui sont en situation d'abus ou de dépendance. Parmi les usagers jugés à risque, 18 % font l'objet d'un suivi de quatre consultations ou plus, *vs* 30 % chez les usagers diagnostiqués dépendants qui, quand ils sont vus pour une, deux ou trois consultations, sont ensuite généralement orientés vers un CSST.

Discussion-conclusion

L'une des forces de l'enquête est d'offrir des éléments d'analyse inédits du rôle à géométrie variable joué par ces consultations : écoute, évaluation des risques attachés à la consommation de cannabis, plate-forme d'orientation vers une structure adaptée à chaque profil de consommateur. Elle éclaire aussi sur les corrélations entre types de consommation et parcours institutionnels.

Néanmoins, elle repose sur un échantillon de consultants qui sous-estime la part des usagers de moins de 26 ans, du fait de l'ambiguïté perçue par les professionnels dans les termes du cahier des charges qui les a conduit à ne retenir dans l'évaluation que les consommateurs les plus jeunes. En outre, l'exploitation statistique s'est heurtée à deux difficultés principales. La première tient à la façon dont ont été remplis les questionnaires, qui a conduit à n'exploiter que les champs dûment complétés. Dans le cas des tris croisés multivariés, le fait d'exclure les questionnaires incomplets a produit des biais de représentativité, difficiles à contrôler. La seconde limite est consubstantielle à l'objectif de l'enquête : décrire une population et des sous-populations sur la base d'un échantillon limité de cas. Dès qu'on use de variables-filtres, les effectifs qui soutiennent l'analyse s'amenuisent et deviennent parfois trop faibles pour produire des conclusions statistiquement significatives.

L'enquête fait apparaître l'hétérogénéité du public, qui comprend une part importante, quoique variable selon les structures, d'usagers de cannabis sous main de justice (38 %). Leur caractéristique principale tient à des consommations modérées, occasionnant des suivis plus courts. Les CC fonctionnent ainsi en partie comme un relais des services judiciaires, incités à multiplier les mesures pénales à dimension sanitaire alternatives aux poursuites [6].

Centrée sur un public de consommateurs au moins occasionnels de cannabis, l'enquête fournit une meilleure connaissance des facteurs associés aux différents profils d'usage. Elle établit une corrélation forte entre usage régulier de cannabis et usages réguliers de tabac et d'alcool, en montrant le lien entre la précocité du tabagisme et l'initiation au cannabis : 1/4 des usagers quotidiens de cannabis à 17-19 ans ont fumé leur première cigarette avant 13 ans.

En outre, l'enquête fait apparaître qu'un tiers environ du public « décroche » en cours de suivi. Ce « *drop out* » s'explique par la combinaison de deux facteurs, dont le délai d'attente (plus long à partir du deuxième rendez-vous) et la spécialité du clinicien rencontré lors du premier contact : être vu par un professionnel de santé (médecin, infirmier ou psychologue) divise par 2 les chances d'un décrochage. La présence d'un médecin lors du premier contact divise par 4 les chances d'un décrochage (par rapport à un éducateur seul), or 88 % des consommateurs sont vus par un professionnel qui n'est pas médecin. La présence d'un infirmier divise le risque d'abandon par 3 et celle d'un psychologue par 2. L'effet-professionnel et l'effet-délai jouent au début du suivi.

Enfin, l'étude documente les disparités de pratiques professionnelles, tant du point de vue de l'accueil et des techniques de repérage des consommations nocives que du suivi et de l'orientation assurés en consultation. Les critères d'appréciation de la dépendance et les principes guidant l'orientation semblent peu uniformes : par exemple, moins de la moitié des consommateurs (47 %) sont reçus par un médecin ou un psychologue lors de la première visite ; parallèlement, 58 % des usagers sont diagnostiqués en situation d'abus ou de dépendance, en l'absence, pour une partie d'entre eux, d'une véritable consultation médicale. La question du repérage à l'accueil est donc un des points sensibles relevés par l'enquête, susceptible de peser sur la capacité du dispositif à « retenir » les consultants jusqu'à la fin du suivi.

Evidemment, les résultats de ce premier bilan mériteront d'être confrontés à l'édition 2007 de cette même enquête ainsi qu'à d'autres sources : une comparaison avec les files actives venues en CSST ou en CCAA pour un problème de cannabis en 2005 et en 2006 permettra de mesurer les effets de report du public ou au contraire d'apprécier les mécanismes de sélection de certains types de clientèle.

Remerciements

A tous les professionnels des consultations cannabis qui ont répondu à l'enquête.

Références

[1] Beck F, Legleye S, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005, Tendances, n° 48, 2006, Saint-Denis : OFDT.

[2] Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie, Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008, Paris : La Documentation française, 2004.

[3] Obradovic I. 2006, Consultations cannabis. Enquête sur les personnes accueillies en 2005, Saint-Denis : OFDT.

[4] Beck F, Legleye S, Spilka S. Drogues à l'adolescence. Niveaux et contextes d'usage de substances psychoactives à 17-18 ans en France : Escapad 2003, 2004, Saint-Denis : OFDT.

[5] Beck F, Legleye S, Karila L, Reynaud M. « Validation of the CAST, a general population survey cannabis abuse screening test », Journal of substance use (à paraître).

[6] Circulaire CRIM 05 1 G4-08042005 du 8 avril 2005 relative à la lutte contre la toxicomanie et les dépendances (NOR:JUSD05-30061C).

[3] Cast (cannabis abuse screening test) - DETC (diminuer entourage trop cannabis) ou DETA-cannabis (diminuer entourage trop alcool), adaptation française du CAGE américain (cut, annoyed, guilty, eye-opener).

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur http://www.invs.sante.fr/BEH

Directeur de la publication : Pr Gilles Brücker, directeur général de l'InVS
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Josseran, InVS ; Eric Jougla, Inserm CépiDc ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 -ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction
12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
Tél : 01 55 12 53 25/26
Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr
Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr

Imprimerie : Actis / Maulde & Renou Paris
16-18, quai de la Loire - 75019 Paris