



PROTOCOLE D'ETUDE DE L'ENQUETE GONOCOQUE 2009

Etude des infections à gonocoque déclarées dans le réseau Rénago

Protocole écrit par Chloé Tarnaud, Alice Bouyssou et Anne Gallay

1. Contexte/ Justificatif	3
a. Histoire de la maladie	3
b. Eléments épidémiologiques	4
1. Réseau Rénago	4
2. Réseau RésIST	5
c. Facteurs de risque d'infection gonococcique	5
d. Questions que l'on se pose	6
2. Objectifs	6
a. Objectif principal	6
b. Objectifs secondaires	6
3. Méthode	7
a. Type d'étude	7
b. Population d'étude	7
c. Lieu et période d'étude	7
d. Définition de cas :	7
e. Méthode case cross-over	8
1. Description de la méthode	8
2. Justification de la méthode	8
3. Taille de l'échantillon	9
4. Périodes à risque et témoin	10
1) Période à risque	10
2) Période témoin.	10
3) Wash out	10
f. Variables recueillies	10
1. Volet clinique : questionnaire médecin	10
2. Volet comportemental : questionnaire patient	11
3. Volet bactériologique : Fiche laboratoire	12
g. Mode de recueil des données.	12
1. Composition du bloc-questionnaire	12
2. Diffusion des questionnaires patients et médecins par le laboratoire Rénago	13
3. Résultats bactériologiques	13
h. Conformité CNIL	14
i. Validation et saisie des données	15
j. Analyse	15
1. Descriptive	15
2. cas-témoins appariés	15
Risque α : $\alpha = 5\%$	16
4. Comité de pilotage de l'étude	16
5. Bibliographie	17

1. Contexte/ Justificatif

a. Histoire de la maladie ^{1 2 3}

Le gonocoque, *Neisseria gonorrhoea*, est un diplocoque encapsulé Gram négatif intracellulaire, transmissible par contact direct essentiellement lors de rapports sexuels. C'est un parasite strict de l'homme. Il infecte particulièrement les muqueuses de l'urètre, de l'endocol, du rectum, du pharynx et parfois des conjonctives.

Deuxième bactérie responsable d'infection sexuellement transmissible (IST) derrière *Chlamydia trachomatis*, le gonocoque est principalement responsable d'infections uro-génitales chez l'homme, de cervico-vaginites chez la femme, et plus rarement de pharyngite.

Chez l'homme, l'infection est le plus souvent bruyante, sous forme d'urétrite aiguë symptomatique (dysurie, brûlures permanentes ou mictionnelles intenses, prurit canalaire, méatite) avec écoulement méatique purulent dans plus de 90 % des cas. Dans cette forme, la période d'incubation dure 2 à 7 jours.

Chez la femme, la cervicite est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas, et lorsqu'elle se manifeste, ses signes sont beaucoup moins spécifiques (leucorrhées verdâtres, jaunes ou blanches, parfois peu différentes en aspect et en quantité des pertes physiologiques, cystalgies, syndrome urétral, dyspareunie, spotting).

En cas de rapports anaux, l'infection peut se traduire par une anorectite, plus fréquente chez l'homme (8% des cas de gonococcie chez l'homosexuel masculin). Elle est asymptomatique dans la majorité des cas (2/3 des cas). Elle peut se manifester par un prurit anal, une anite, un écoulement rectal purulent, une diarrhée, des saignements anorectaux, un syndrome rectal (ténosme, épreintes, diarrhée mucopurulente) et/ou des sensations de défécations incomplètes.

Ainsi, en dehors de l'urétrite aiguë masculine, la plupart des infections gonococciques restent asymptomatiques, ou se présentent de façon atypique et l'infection persiste aussi longtemps qu'elle n'est pas traitée. La durée d'incubation de ces formes est souvent difficile à déterminer.

L'infection à gonocoque basse non traitée peut évoluer vers des formes compliquées locorégionales et/ou systémiques. Les complications locorégionales sont chez l'homme : la prostatite et l'orchioépididymite, et chez la femme : l'endométrite et la salpingite, ces dernières étant le plus souvent subaiguës ou chroniques, leur diagnostic est retardé, entraînant un risque de stérilité tubaire et de grossesse extra-utérine. Les formes systémiques sont marquées par une septicémie avec des manifestations articulaires (polyarthrite subfébrile, arthrite purulente, ténosynovites) et cutanées (lésions papulo-pustuleuses, purpura pétéchial). Lors de l'accouchement, il existe un risque d'infection du nouveau-né (conjonctivite, ophtalmie purulente).

Le diagnostic nécessite le prélèvement de l'écoulement par deux écouvillonnages (en l'absence d'écoulement : prélèvement endo-urétral chez l'homme et de l'endocol chez la femme) pour un frottis sur lame avec coloration de Gram permettant la mise en évidence de diplocoques gram négatif en grain de café, et la mise en culture sur une gélose-chocolat permettant l'isolement du gonocoque en 24-48 heures et la réalisation d'un antibiogramme. Même si la culture reste la méthode de référence, il est possible pour les formes urétrales (premier jet d'urine) ou vaginales de faire le diagnostic par amplification génique.

Un prélèvement à la recherche de *Chlamydia trachomatis* doit être systématiquement réalisé compte tenu de la fréquence des co-infections par les deux germes (30%).

Le gonocoque a développé des résistances [5] à la pénicilline (11.2% des souches ont développé une résistance de haut niveau de type plasmidique), à la tétracycline (18%) et plus

récemment à la ciprofloxacine (43% des souches sont résistantes). Le traitement antibiotique est probabiliste secondairement adapté à l'antibiogramme, et ciblé sur le gonocoque et *Chlamydia trachomatis*: traitement minute par céphalosporine de 3^{ème} génération en première intention (ceftriaxone : Rocéphine[®], une injection unique intramusculaire de 500 mg) associé à un macrolide ou à une cycline pour couvrir *Chlamydia trachomatis* (ex : azithromycine : Zythromax[®], 1 gramme en une dose unique).

Les lieux de consultation et de traitement des IST en France sont multiples ; en médecine libérale (médecins généralistes, dermatologues-vénérologues, urologues, gynécologues), dans les Ciddist (centres d'information, de diagnostic et de dépistage des IST, ce sont les anciens dispensaires antivénériens) ou dans les consultations hospitalières. Cependant, une minorité de personnes atteintes d'IST (11% des hommes et 4% des femmes) consultent une structure publique (Ciddist, centre de planification familiale, ou services hospitaliers) selon le baromètre santé 2000⁴.

b. Eléments épidémiologiques

La surveillance des infections à gonocoque repose sur deux systèmes de surveillance distincts : d'une part le réseau Rénago s'appuyant sur des laboratoires et d'autre part le réseau RésIST s'appuyant sur des cliniciens exerçant majoritairement dans les Ciddist.

Alors que les informations du réseau Rénago proviennent de patients consultant principalement en médecine libérale et représentatifs de la population générale, les gonococcies déclarées dans RésIST sont diagnostiquées chez des patients consultant les Ciddist et caractérisés par des comportements plus à risque d'acquisition d'IST, et représentatifs de sous groupe de population.

Les infections à gonocoque diagnostiquées en ville par les médecins libéraux concernent plus souvent qu'en Ciddist des patients hétérosexuels, ayant moins d'antécédents de gonococcie dans l'année, moins de partenaires au cours des 12 derniers mois et moins d'antécédents d'IST au cours de leur vie entière ⁵ (Données InVS non publiées).

1. Réseau Rénago

Depuis 1986, la surveillance des infections à gonocoque est réalisée avec le réseau de laboratoires Renago constitué par des laboratoires de microbiologie volontaires, environ 240 en 2006, privés (70%) et hospitaliers (30%), répartis dans toute la France métropolitaine. L'objectif de ce réseau est d'estimer les tendances évolutives des gonococcies en France et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoea* (Ng) à 6 classes d'antibiotiques plus le cefixime depuis 2008.

L'indicateur retenu pour suivre les tendances évolutives est le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif (Ng/lab/an). Un laboratoire est considéré comme « actif » s'il a participé au moins six mois dans l'année.

Suite à une baisse constante de 1986 à 1995, le nombre de gonocoques isolés par an et par laboratoire augmente depuis 1996, année d'introduction des thérapies hautement active contre le VIH/sida. En 2006, le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif était toujours en nette progression avec 3.75 Ng/lab comparativement aux 2.5 Ng/lab en 2005, soit une augmentation de + 50 %. Cette augmentation affecte l'ensemble des régions et plus particulièrement les régions hors Ile-de-France (+94% hors Ile-de-France et + 13% en Ile-de-France). Cependant, le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire est presque trois fois plus élevé en Ile-de-France.

Les souches sont le plus souvent isolées chez l'homme (90%). Cependant le caractère asymptomatique de l'infection chez la femme pourrait être à l'origine d'une sous estimation de la fréquence de ces infections dans la population féminine.

L'âge médian des hommes est de 30 ans et celui des femmes toujours plus jeunes de 23 ans. Les souches sont isolées le plus souvent au niveau de l'urètre chez l'homme (86%) et au niveau du col utérin chez la femme (83%). Plus de 10% des souches isolées chez l'homme sont d'origine anale dont 88% proviennent de la région Ile-de-France. La présence de symptômes motive la consultation chez 74% des hommes et 35% des femmes. Une IST associée est déclarée chez 30% des hommes et 35% des femmes.

La recrudescence des gonococcies a été accompagnée très rapidement par l'apparition de résistance à la ciprofloxacine (traitement de première intention jusqu'en 2005) ainsi qu'à la pénicilline et à la tétracycline. La résistance à la ciprofloxacine n'a cessé de croître chaque année, elle était de 43% en 2006, l'une des plus élevée d'Europe. En 2005, l'Afssaps recommandait la ceftriaxone injectable comme traitement de première intention et le cefixime per os comme traitement de seconde intention des urétrites masculines et cervicites non compliquées.

Ces recommandations ont été mises à jour en 2008, avec une augmentation de la dose injectable de ceftriaxone (500 mg au lieu de 250) et la proscription de l'utilisation de la ciprofloxacine.

2. Réseau RésIST

La surveillance des infections à gonocoque a été complétée plus récemment en 2004 par un réseau de cliniciens volontaires exerçant dans les centres d'information et de dépistage des IST (Ciddist qui sont les anciens dispensaires antivénéériens). Ce réseau recueille des données cliniques et comportementales absentes des données de surveillance du réseau Rénago.

Le nombre total de cas d'infection à Gonocoque déclarés dans le réseau RésIST a augmenté de 2004 à 2007, avec 99 cas en 2004 et 206 cas en 2007⁶. Cette progression est liée à la hausse du nombre de sites déclarant, notamment en 2007 (7 sites en 2004 et 30 sites en 2007).

Les Ciddist ont déclaré la quasi-totalité des patients (98%) et 70% ont été diagnostiqués en Ile-de-France. Ce sont majoritairement des hommes (96%) avec un âge moyen à 32 ans. Les homosexuels représentent 52% des cas, les hommes bisexuels 13%, les hommes hétérosexuels 29% et les femmes hétérosexuelles 6%.

La prévalence de la séropositivité au VIH est de 16% et varie selon l'orientation sexuelle ; elle de 23% chez les homo-bisexuels masculins et 3% chez les hétérosexuels ($p < 10^{-3}$).

Les hommes consultent plus fréquemment en raison de symptômes (93%) que les femmes (55%). Une co-infection avec une autre IST est présente chez 23% des patients. Le nombre médian de partenaire est égal à 10 et varie selon l'orientation sexuelle. Un quart des patients déclare ne pas avoir utilisé de préservatif pour une pénétration vaginale lors du dernier rapport avec un partenaire occasionnel et 82% des patients n'ont pas utilisé de préservatif pour une fellation lors du dernier rapport avec un partenaire occasionnel.

c. Facteurs de risque d'infection gonococcique

La courte période d'incubation et la symptomatologie bruyante des urétrites gonococciques chez l'homme en font un indicateur épidémiologique très réactif des comportements sexuels à risque et de leurs éventuelles modifications.

Les IST ont bénéficié des mesures de prévention (principalement le préservatif) vis-à-vis du risque VIH se traduisant par une diminution de leur incidence jusqu'au milieu des années 90.

Mais par la suite, leur incidence a augmenté, avec d'abord la hausse des infections gonococciques observée depuis 1996 suivie de la réémergence de la syphilis au début des années 2000 puis des infections à chlamydia (urogénitales et lymphogranulomatose vénérienne rectale).

Cette progression est le reflet d'un relâchement des comportements de prévention, expliqué en partie par l'arrivée des trithérapies qui ont éloigné le spectre de la maladie VIH grave, les patients vivant mieux et plus longtemps.

Une augmentation des pratiques sexuelles à risque (relations anales non protégées avec des partenaires occasionnels ou multiples) ainsi que la fréquentation régulière de lieux gays (bars gays, saunas, sex-clubs)⁷ ou de prostitution a été rapportées chez les patients homosexuels présentant des infections sexuellement transmissibles. En France, les enquêtes répétées (Baromètre Gay, Press Gay) auprès des homo-bisexuels masculins permettent d'observer les modifications récentes des pratiques sexuelles dans cette communauté avec une augmentation des pratiques non protégées chez les personnes séropositives au VIH⁸.

L'étude réalisée auprès de médecins du réseau Sentinelle et d'un échantillon de Ciddist en 2005 met en évidence l'association entre la pratique de comportements sexuels à risque (rapports sexuels avec des partenaires occasionnels seulement ou avec des partenaires réguliers et occasionnels, et utilisation irrégulière du préservatif) et la survenue des urétrites symptomatiques chez l'homme⁹.

En population générale, les enquêtes répétées (KABP, Baromètre santé) et plus récemment l'enquête sur la sexualité des français¹⁰ (CFES) procurent des données de comportement sur la sexualité et des pratiques à risque, mais les facteurs de risque d'infection sexuellement transmissible y sont peu explorés.

d. Questions que l'on se pose

L'étude devrait permettre de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les pratiques à risque (rapports sexuels non protégés, changement de partenaire, partenaires occasionnels...etc.), pouvant expliquer les urétrites aiguës gonococciques chez les hommes du réseau Rénago ?
- Quelle est la symptomatologie et la présentation clinique des infections gonococciques urétrales et anales chez les hommes du réseau Rénago ?
- Le patient avec une infection à gonocoque connaît-il le statut du partenaire vis-à-vis des IST
- Le profil de résistance des gonocoques varie-t-il selon le mode de transmission (pratique à risque) ?
- Faisabilité de la méthode case cross-over pour l'étude des facteurs de risque de l'urétrite gonococcique chez l'homme parmi les patients du réseau Rénago ?

2. Objectifs

a. Objectif principal

Etudier les facteurs de risques des urétrites aiguës gonococciques symptomatiques chez des hommes dont le diagnostic aura été confirmé par une culture positive dans un laboratoire du réseau Rénago.

b. Objectifs secondaires

- Décrire les infections gonococciques masculines urétrales et anales :
 - les manifestations et présentations cliniques des urétrites et anites gonococciques masculines confirmées par un diagnostic biologique,
 - les nouveaux comportements à risque

- les profils de résistance du gonocoque
- Etudier la faisabilité de la méthode case cross-over

3. Méthode

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective analytique de type cas-témoins en prenant le sujet comme son propre témoin.

b. Population d'étude

La population cible est représentée par les hommes ayant une urétrite avec un prélèvement positif à gonocoque. La population d'étude est représentée par les hommes ayant une urétrite avec un prélèvement positif à gonocoque confirmé dans un laboratoire du réseau Rénago.

Les femmes n'ont pas été retenues dans la population cible car la durée d'incubation est souvent difficile à déterminer. Lorsqu'un diagnostic bactériologique a été posé, il est possible que l'infection évolue à bas-bruit depuis plusieurs mois, voir quelques années. Un lien avec un comportement à risque à l'origine de la contamination ne sera donc pas possible à mettre en évidence.

De plus, les formes féminines étant le plus souvent asymptomatiques, on peut s'attendre à ce que le nombre de femmes exclues de la population d'étude représente une part importante de la population totale.

c. Lieu et période d'étude

Tous les laboratoires du réseau Rénago répartis sur le territoire national métropolitain seront sollicités pour participer à l'étude.

Le recueil de données sera réalisé de mars à juin 2009.

d. Définition de cas :

Deux types de cas sont définis en fonction des objectifs de l'étude.

Objectif principal : étude des facteurs de risque d'urétrite aiguë masculine à gonocoque

Cas d'urétrite aiguë masculine à gonocoque symptomatique

- Présence de symptômes urétraux chez un homme, **ET**
- Date de début des signes connue, **ET**
- Mise en évidence bactériologique de souches de *Neisseria gonorrhoea* en culture à partir d'un prélèvement urétral.

Ne seront pas retenus comme cas :

- la mise en évidence à l'examen direct de diplocoques gram négatif avec culture négative
- la mise en évidence de *Neisseria gonorrhoea* par technique de PCR si la culture est négative.
- Un antécédent d'urétrite ou d'infection gonococcique chez un homme dans le mois précédent l'épisode actuel.

Objectif secondaire : description clinique et comportementale des hommes avec un diagnostic d'infection gonococcique masculine urétrale ou anale.

Cas d'infection masculine à gonocoque

- Présence ou non de symptômes urétraux ou anaux chez un homme, **ET**
- Mise en évidence bactériologique de souches de *Neisseria gonorrhoea* en culture à partir d'un prélèvement urétral ou ano-rectal.

Ne seront pas retenus comme cas :

- la mise en évidence à l'examen direct de diplocoques gram négatif avec culture négative
- Un antécédent d'urétrite ou d'infection uro-génitale ou anale dans le mois précédent l'épisode actuel.

e. Méthode case cross-over

1. Description de la méthode

La méthode case-crossover a été développée en 1991 par Maclure ¹¹ pour analyser les effets transitoires d'une exposition brève sur le risque de survenue d'un évènement aigu.

Le schéma d'étude est celui d'une cohorte historique avec un crossover des sujets entre période à risque et période témoin. Chaque patient est son propre témoin.

Ce schéma permet de comparer chez un même patient l'exposition durant un intervalle précédant immédiatement la survenue d'un évènement (la période à risque), à l'exposition durant un intervalle plus éloigné dans le temps (la période témoin).

L'intérêt de la méthode case-crossover est de minimiser les facteurs de confusion liés à certaines caractéristiques permanentes du patient (âge, facteurs génétiques, socio-économiques, maladies chroniques, traitements au long cours...) mais également de faciliter le choix des témoins représentant un gain de temps et d'argent.

Les limites sont dues aux biais de mémorisation. Le patient doit attribuer correctement l'exposition reçue à la bonne période, avec le risque de se souvenir préférentiellement des expositions les plus récentes et éventuellement rendues responsables de la maladie par le patient.

2. Justification de la méthode

Les caractéristiques physiopathologiques de l'urétrite aiguë masculine gonococcique et l'étude des facteurs de risque de l'infection se prêtent à l'utilisation de la méthode case-crossover en répondant aux critères « d'effets transitoires d'une exposition brève sur le risque de survenue d'un évènement aigu » :

- une période d'incubation courte (entre 2 et 7 jours [2]) classiquement associée à une symptomatologie aiguë et bruyante chez l'homme
- un délai du recueil d'information relativement court, en raison du caractère douloureux de l'infection (consultation/prélèvement rapide) avec un traitement rapidement efficace sur la douleur, minimisant ainsi le biais de mémoire.
- une exposition (rapports sexuels à risque) :
 - brève
 - facilement repérable dans le temps et peu propice aux biais de mémoire
 - marquée par une relative fréquence de la rupture entre les périodes d'exposition et les périodes de non exposition. Ce dernier critère pourrait être discutable chez

les patients ayant une fréquence élevée de rapports sexuels, notamment chez les homosexuels.

3. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été estimée à partir de la fréquence des facteurs de risque recherchés (rapports non protégés, partenaires multiples, occasionnels) en population générale (non malade). Les données en population générale masculine sont issues de l'enquête sur la sexualité en France¹⁰, le baromètre santé 2005¹², et les données de surveillance clinique des IST (réseau RésIST de cliniciens volontaires exerçant dans les centres d'information et de dépistage des IST)

Pour la population homosexuelle masculine, les chiffres sont issus de l'enquête Presse gay 2004¹³. Le nombre de sujets nécessaire a été estimé avec le logiciel EPI info, avec une puissance d'étude fixée à 80%, un risque alpha à 5%, un schéma d'étude cas-témoin non apparié 1/1 (surestime le nombre de sujets nécessaire, car en réalité, le case cross-over correspond à un schéma d'étude apparié), et un OR (~RR) minimum de 2.

Le tableau 1 suivant présente le nombre de sujet nécessaire (N) pour chaque facteur de risque étudié chez les hommes en population générale et en population homosexuelle :

Tableau1 : Calcul du nombre de sujet nécessaire en fonction de la prévalence des différents facteurs de risque étudiés chez les hommes en population générale et les homosexuels

prévalence en population générale masculine		N*	prévalence en population homosexuelle masculine		N*
dernier rapport avec un partenaire occasionnel non protégé	44%	144	au moins 1 pénétration anale non protégée (dans les 12 derniers mois) avec 1 partenaire occasionnel	33.2%	148
pratique régulière de la fellation (au cours des 12 derniers mois)	56.4%	157	pratique de la fellation (dans les 12 derniers mois) avec un partenaire occasionnel	97.2%	1843
au moins 1 fellation non protégée au cours des 12 derniers mois	92%	660	protection non systématique de la fellation avec 1 partenaire occasionnel	93.4%	795
au moins 2 partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois	8% à 37%**	369 à 145	au moins 2 partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois	72.2%	214

*Nombre de sujets nécessaires

** varie selon l'âge

Compte tenu de la population d'étude (patient du réseau Rénago) et de l'objectif de l'étude qui est d'identifier les pratiques à risque d'urétrite à gonocoque chez l'homme, les tailles d'échantillon estimé pour les facteurs de risque tels que avoir eu un rapport avec un partenaire occasionnel, un rapport non protégé, des partenaires multiples devraient permettre une puissance suffisante pour atteindre les objectifs.

La taille de l'échantillon attendue est ainsi estimée à 150 cas d'urétrites gonococciques chez l'homme. Sur la base des données de surveillance de Rénago, le recrutement de ce nombre de cas devrait être réalisable sur une durée de quatre mois.

4. Périodes à risque et témoin

1) Période à risque

Toute exposition ayant lieu pendant cette période peut-être un facteur de risque dans la survenue de l'évènement. L'étendue de la période à risque repose sur des critères physiopathologiques.

Dans notre étude, la durée de la période à risque correspond à la durée d'incubation maximum habituellement rencontrée pour les infections aiguës masculines gonococciques classiques, soit 7 jours. Cette période d'incubation peut être prolongée jusqu'à 10 jours, mais il s'agit de cas particuliers qui restent peu fréquents : moins de 5 % des cas (antécédents multiples d'urétrites, , prise d'antibiothérapie).

Les patients asymptomatiques seront exclus, car on ne pourra pas estimer la période d'incubation, les patients ayant pu avoir été infectés bien avant la mise en évidence bactériologique de l'infection à gonocoque. Dans ces conditions, il n'est pas possible de préciser la période à risque.

2) Période témoin.

Dans le schéma croisé de type 1 :1, la période témoin précède immédiatement la période à risque et a la même taille, soit 7 jours dans notre étude.

Trois périodes témoins auraient pu être pertinentes car les facteurs de risques comportementaux étudiés sont facilement repérables dans le temps. La comparaison des expositions entre les périodes témoins aurait ainsi permis de valider l'exposition à risque en période à risque (changement de partenaire, partenaire occasionnel, rapports non protégés).

Cependant, on ne retiendra qu'une seule période témoin compte tenu de la difficulté pour les répondants de repérer dans le temps 4 périodes différentes (3 périodes témoins plus la période à risque) à partir de la date de début des signes, en raison du mode de recueil de données par auto-questionnaire exposant ainsi à de nombreuses erreurs de classement. L'aide au repérage temporel des périodes est plus difficile avec un auto-questionnaire, même si des graphiques sont proposés sur les questionnaires.

3) Wash out

Une période de wash out n'a pas été jugée nécessaire compte tenu :

- D'un très petit nombre de cas où l'incubation dépasse les 7 jours de la période à risque (moins de 5% des cas), limitant ainsi le risque de biais de classement,
- De la complexification de l'auto-questionnaire inhérente à l'introduction d'une 3^{ème} période de wash out, risquant d'introduire de la confusion et d'augmenter le biais de classement

f. Variables recueillies

1. Volet clinique : questionnaire médecin

Il s'agit d'un questionnaire auto-administré que le médecin remplit de manière anonyme.

Les informations à renseigner concerneront :

- le médecin:
 - date et département de consultation
 - type d'activité médicale
 - spécialité médicale
- son patient :
 - année de naissance
 - antécédents d'IST et d'urétrite au cours des 12 derniers mois
 - statut VIH
 - antibiothérapie dans les 3 derniers mois

- la présentation clinique de l'infection gonococcique :
 - date de début des symptômes
 - signes cliniques et symptômes
 - notion de partenaire contact
 - présence d'une complication infectieuse gonococcique
 - prélèvement bactériologique
 - IST associée
 - Traitement antibiotique probabiliste prescrit

2. Volet comportemental : questionnaire patient

Il s'agit d'un questionnaire auto-administré que le patient remplit de manière anonyme.

Les informations à renseigner concerneront :

- les renseignements généraux
 - âge
 - pays de naissance
 - niveau d'étude
 - situation maritale
 - situation professionnelle
 - département de résidence
 - pays de naissance
- la biographie sexuelle
 - orientation sexuelle
 - antécédents d'IST et d'urétrite
 - statut VIH
 - nombre de partenaires sexuels dans les 12 derniers mois
 - âge du premier rapport sexuel
- la présentation de l'infection actuelle
 - symptômes ressentis (en cas d'absence de symptômes, il est demandé aux patients de ne pas remplir la suite du questionnaire)
 - date de début des symptômes
- les pratiques sexuelles

Cette partie contient les questions du case cross-over sur les pratiques sexuelles à risque dans chacune des périodes à risque et témoin : le sujet devra répondre 2 fois à la même question, soit 1 réponse par période.

 - partenaires sexuels : nombre, type et lieux de rencontre, connaissance de leur statut vis-à-vis d'une IST et du VIH
 - type de pratiques sexuelles : rapport oral, pénétration vaginale, anale, caresses exclusives, ou jouets sexuels
 - utilisation du préservatif : selon le type de pratiques, selon le déroulement du rapport sexuel et survenue de difficultés (i.e. rupture du préservatif)
 - notion de contact avec du liquide séminal, du sperme ou des sécrétions vaginales
 - consommation de drogue, ou d'alcool avant/pendant le rapport
- question générales :
 - information du partenaire par le patient : sur son IST et conseil de consultation médicale
 - prise d'antibiotique sans consulter de médecin
 - difficulté pour remplir le questionnaire

3. Volet bactériologique : Fiche laboratoire

Ce volet recueille les informations des analyses bactériologiques du laboratoire Rénago, et du CNR gonocoque (Centre Nationale de Référence du gonocoque) si le prélèvement a révélé la présence de gonocoque.

- Talon nominatif :
 - nom, prénom et date de naissance du patient
 - coordonnées du laboratoire

Ces données nominatives sont temporaires : le talon sera détruit par le laboratoire Rénago (ou le CNR en cas de présence de gonocoque) lorsque les résultats des examens auront été reportés sur le reste de la fiche.

- Volet anonyme détachable :
 - Résultats du laboratoire Rénago :
 - site(s) de prélèvements
 - technique d'identification du gonocoque positive
 - bêta-lactamase
 - recherche de gonocoque négative
 - Résultats du CNR gonocoque :
 - technique d'identification du gonocoque positive
 - bêta-lactamase
 - antibiogramme
 - recherche de gonocoque négative

g. Mode de recueil des données.

Les données recueillies pour cette étude sont des données à caractère personnel car relatives à la santé et à la vie sexuelle, c'est pourquoi il a été choisi un mode recueil des données garantissant l'anonymat.

Les cas d'infection gonococcique sont repérés prospectivement à partir du diagnostic bactériologique réalisé dans un laboratoire appartenant au réseau Rénago.

Afin de respecter l'anonymat, c'est le laboratoire qui diffusera les questionnaires auprès des patients et des médecins à l'aide de bloc-questionnaire fournis par l'InVS (cf. ci-dessous). Le retour des questionnaires anonyme se fera par enveloppes pré-timbrées adressées à l'InVS.

1. Composition du bloc-questionnaire

Le bloc-questionnaire permet au laboratoire Rénago de diffuser toutes les pièces nécessaires au déroulement de l'étude.

Un bloc-questionnaire contient :

- une « Fiche laboratoire » pour le recueil des résultats bactériologiques du laboratoire Rénago, et du CNR gonocoque en cas d'isolement de gonocoque
- une enveloppe pré-timbrée adressée à l'InVS pour le retour de la « Fiche laboratoire »
- une « Fiche coordonnées médecin » à faxer à l'InVS en cas d'isolement de gonocoque
- une enveloppe « Patient » contenant le questionnaire patient, un courrier expliquant l'étude et une enveloppe pré-timbrée adressée à l'InVS
- une enveloppe « Médecin » contenant le questionnaire médecin, un courrier expliquant l'étude et une enveloppe pré-timbrée adressée à l'InVS
- et en couverture du bloc-questionnaire : un tableau de suivi de la réalisation des étapes.

Le bloc-questionnaire, la « Fiche laboratoire » (uniquement le volet anonyme détachable), les enveloppes « Patient » et « Médecin » ainsi que les questionnaires patients et médecins seront identifiés par un **même numéro d'anonymat unique**. Cela permettra d'assurer la correspondance des 2 questionnaires patients et médecins et de la « Fiche laboratoire », une fois retournés à l'InVS.

2. Diffusion des questionnaires patients et médecins par le laboratoire Rénago

➤ Enveloppe « Patient »

Elle sera transmise à tout homme se présentant au laboratoire pour la recherche d'une infection à gonocoque urétrale (prélèvement urétral ou premier jet d'urine) ou anale. Il s'agit d'un recrutement présomptif, le patient ne sera inclus dans l'analyse case-crossover que si le résultat du prélèvement est positif et si le patient était symptomatique. Les autres patients seront exclus de l'analyse case-crossover, mais inclus dans l'analyse descriptive. Malgré un nombre élevé de questionnaire à éliminer par la suite (2% à 4% de prélèvements positif), cette méthode présente l'avantage de recruter un maximum de patients au moment du prélèvement, et d'éviter de perdre des patients qui ne retournerait pas consulter leur médecin dans le cadre du suivi du traitement.

Le patient retournera le questionnaire par enveloppe pré-timbrée adressée à l'InVS.

➤ Enveloppe « Médecin »

En cas d'isolement de gonocoque, le laboratoire joindra l'enveloppe « Médecin » au courrier des résultats de l'analyse adressé au médecin prescripteur.

Le médecin retournera le questionnaire par enveloppe pré-timbrée adressée à l'InVS.

Il a été prévu de faire une relance anonyme des médecins (sans lien avec le patient) pour les solliciter à compléter les questionnaires. A cette fin, le laboratoire communiquera les coordonnées du médecin à l'InVS par fax à l'aide de la « Fiche coordonnées médecin », ou par téléphone. Seuls le nom, le numéro de téléphone et le département du médecin prescripteur seront transmis à l'InVS, **sans numéro d'anonymat**, afin que l'InVS ne puisse faire le lien entre les coordonnées du médecin et son patient.

3. Résultats bactériologiques

Les résultats bactériologiques seront reportés sur la « Fiche laboratoire » qui est constituée de 2 parties : un Talon nominatif et un Volet anonyme détachable.

➤ Le « Talon nominatif » contient l'identification du patient et du laboratoire Rénago. Il permettra au laboratoire et au CNR d'identifier le patient le temps de compléter les résultats des analyses bactériologiques. Ce talon est détachable, et sera détruit lorsque les résultats des analyses auront été transmis à l'InVS.

➤ Le « Volet anonyme détachable » est composé :

1. d'un numéro d'anonymat
2. d'un champ « Résultats du Laboratoire Rénago » : le laboratoire reportera les résultats de la recherche de gonocoque, qu'elle soit positive ou négative.

L'isolement ou non de gonocoque conditionne la transmission de la « Fiche laboratoire » par le laboratoire :

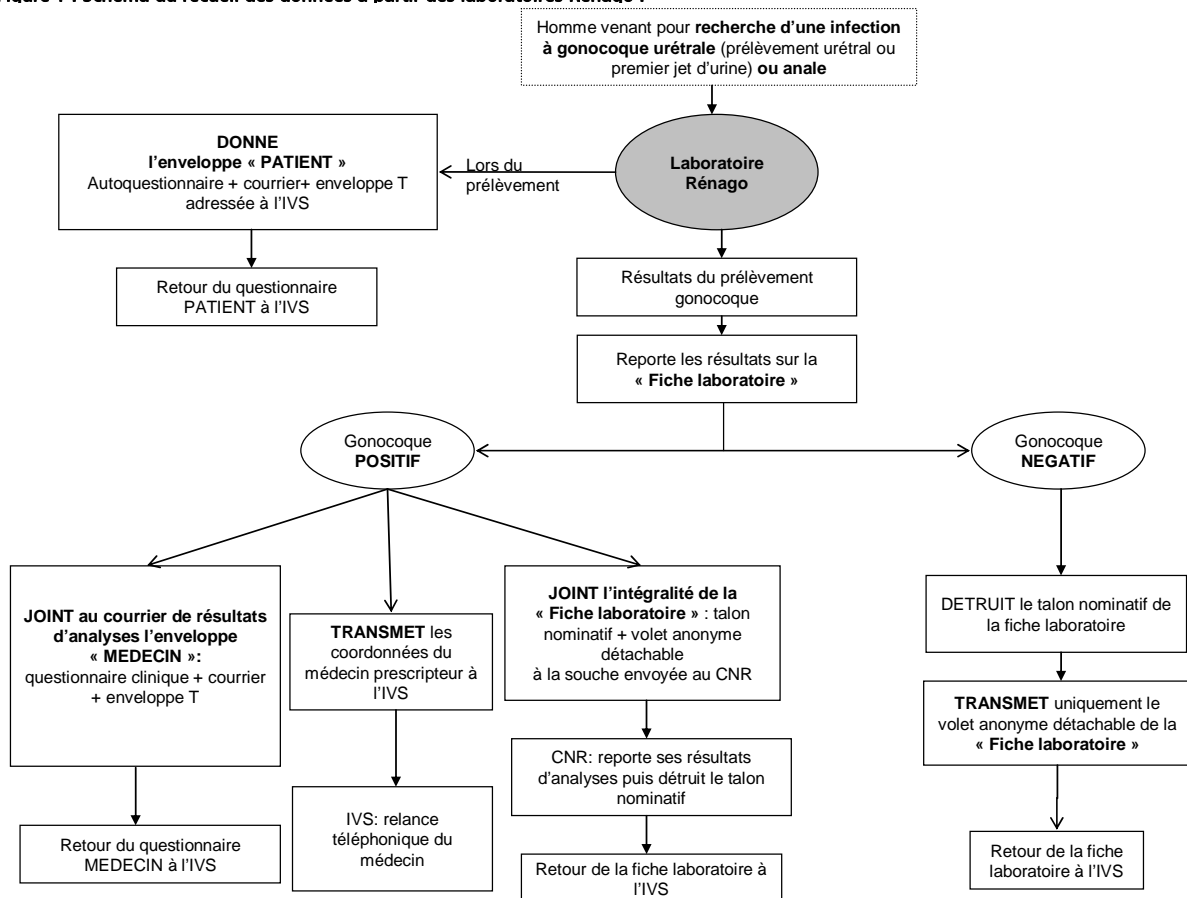
1. Isolement de gonocoque : après avoir rempli sa partie résultats, le laboratoire joint l'intégralité de la « Fiche laboratoire » (talon nominatif + volet anonyme détachable) à la souche envoyée au CNR
2. Absence de gonocoque : après avoir noté la recherche négative dans sa partie résultats, le laboratoire détache le volet anonyme détachable et le transmet à l'InVS par enveloppe pré timbrée. Il détruit le talon nominatif.

- d'un champ « Résultats du CNR gonocoque » : le CNR recevra du laboratoire Rénaço la souche à analyser accompagnée de la Fiche laboratoire. Une fois sa partie résultats complétée, il détache le volet anonyme détachable et le transmet à l'InVS. Il détruit le talon nominatif.

Les coordonnées du laboratoire Rénaço n'apparaissent pas sur le volet anonyme détachable. Lorsque les fiches de renseignements (questionnaire patient, questionnaire médecin et fiche laboratoire) arrivent complétées à l'InVS, il est impossible de faire un retour au médecin, patient ni au laboratoire.

Les différentes étapes de recueil des données sont schématisées dans la figure 1, ci-dessous.

Figure 1 : Schéma du recueil des données à partir des laboratoires Rénaço :



h. Conformité CNIL

Aucune donnée nominative ou indirectement nominative ne parvient à l'InVS. Seules les données entièrement anonymisées feront l'objet d'un fichier informatisé.

Pour un même patient, 3 documents recueillent l'ensemble des données à analyser : le questionnaire patient, le questionnaire médecin, et la Fiche laboratoire. Chacun des 3 documents est identifié et chaîné à l'InVS à l'aide d'un même numéro d'anonymat aléatoire, attribué préalablement, et sans lien avec le laboratoire. Les 3 documents ne contiennent aucunes données permettant d'identifier le patient : seuls l'âge et le département de résidence du patient seront demandés.

D'autre part, aucun lien avec le patient ne sera possible par l'intermédiaire du médecin prescripteur. Le laboratoire transmettra les coordonnées du médecin à l'InVS, sans lien avec le

patient ni le numéro d'anonymat. Cela permettra de sensibiliser le médecin pour compléter le questionnaire.

Seule la Fiche laboratoire fera le lien de façon temporaire entre le patient et son numéro d'anonymat, par le biais du Talon nominatif et du numéro d'anonymat figurant sur le Volet anonyme détachable.

Le Talon nominatif sera détruit par le laboratoire Rénago ou le CNR dès que les résultats des analyses auront été reportés sur le volet anonyme détachable et envoyés à l'InVS.

Aucun retour au patient ne sera donc possible.

Enfin, les accès aux bases de données sont contrôlés, et des dispositions sont prises pour protéger le réseau des intrusions extérieures.

i. Validation et saisie des données

Les données seront validées et saisies à l'InVS, à l'aide du logiciel Epidata.

j. Analyse

1. Descriptive

Les résultats descriptifs concerneront :

- la quantification du nombre de cas total, et selon : l'âge, la région, et les différentes caractéristiques sociodémographiques
- les facteurs de risques explorés
- les traitements antibiotiques prescrits
- les résistances aux antibiotiques

2. cas-témoins appariés

Mesure association (OR \approx RR)

Les données issues de chaque sujet sont traitées comme si elles provenaient d'une paire (un cas et son témoin)

La mesure d'association estimée est le risque relatif (RR) approché par l'Odds Ratio (OR) :

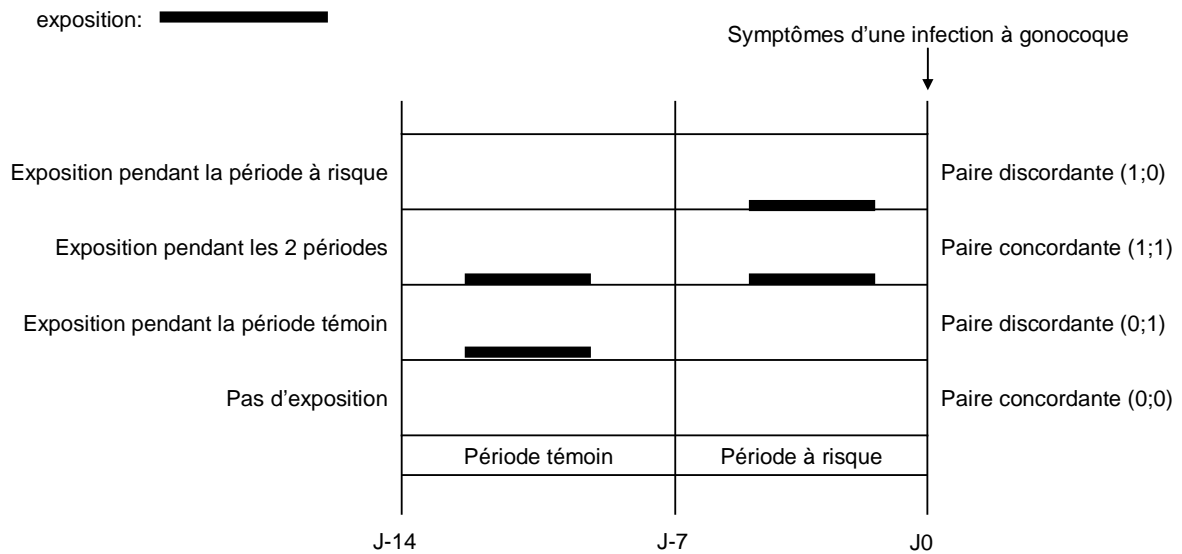
- sous l'hypothèse nulle (H_0), l'exposition ne varie pas dans la période à risque et dans la période témoin : $H_0 : OR=1$
- sous l'hypothèse alternative (H_1), l'exposition est différente entre les deux périodes : $H_1 : OR \neq 1$. L'exposition à risque est attendue plus fréquemment dans la période à risque que dans la période témoin.

Chaque patient est défini par une paire de variables :

- X_1 : exposition pendant la période à risque (exposition pendant la période à risque: $X_1=1$, pas d'exposition pendant la période à risque : $X_1=0$)
- X_2 exposition pendant la période témoin (exposition pendant la période témoin : $X_2=1$, pas d'exposition pendant la période témoin : $X_2=0$)

Cf. la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 : Schéma explicatif des différentes paires de variables (X1 ; X2) possibles



Maclure a montré que le risque relatif peut être approché par le rapport des paires discordantes

$$(1 ; 0) \text{ et } (0 ; 1) : RR = \frac{N_{1;0}}{N_{0;1}}$$

Ainsi, dans ce modèle, seules les paires discordantes sont informatives et utilisées dans l'analyse.

Risque α : $\alpha = 5\%$

4. Comité de pilotage de l'étude

Le comité de pilotage aura pour mission :

- de valider le protocole
- de suivre le recueil de données et le déroulement de l'étude (un rapport hebdomadaire permettant le suivi de l'inclusion des cas sera réalisé)
- de discuter les résultats de l'étude
- de contribuer à et valider la valorisation des résultats

Il est constitué de

Chloé Tarnaud (interne de santé publique à l'InVS en charge de la réalisation de l'étude)

Dr Anne Gallay (Coordination des IST à l'InVS et responsabilité de l'étude)

Alice Bouyssou (Chargé d'étude – InVS)

Dr Patrice Sednaoui (responsable du CNR des gonocoques – Institut Alfred Fournier)

Dr François Lassau (Ciddist – Hôpital Saint-Louis)

Dr Isabelle Castano (Institut Alfred Fournier)

Dr Georges Kreplak (Centre biologique du Chemin Vert)

5. Bibliographie

- ¹ CEDEF, Item 95 – Maladies sexuellement transmissibles : infections uro-génitales à gonocoque et Chlamydia trachomatis, Annales de Dermatologie et de Vénérologie (2008) 135 ;11S,F59-F63
- ² *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, édition 2006. Ottawa, ON: Agence de la santé publique du Canada. [Mises à jour : janvier 2008]
http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/503_Inf._Gonocc.pdf
- ³ Fahri D et al, Infections sexuellement transmissibles : gonococcies, chlamydioses, syphilis. La revue du praticien (2007) 57,13 ;1471-80
- ⁴ Warszawski J, Bajos N, Activité sexuelle, contraception, maladies sexuellement transmissibles. In Baromètre Santé 2000- Résultats. Paris. CFES, 2001 : 209-236
- ⁵ M.Herida, « profil des consultants selon le type d'infection sexuellement transmissible et le lieu de la prise en charge », 2004-2005, données non publiées.
- ⁶ Gallay A, Bouyssou A, Fischer A, Dupin N, Lassau F, Lemarchand N, Kreplak G, Alcaraz I, Vernay Vaisse C, Leclerc M, Nassar N, Sednaoui P, Janier M, de Barbeyrac B, Semaille C. L'infection par le VIH parmi les patients avec un diagnostic d'infection sexuellement transmissible dans le réseau RésIST entre 2000 et 2007 en France. Numéro thématique. L'infection à VIH-sida en France. Bull Epidemiol Hebd 2008;(45-46): 453-7.
- ⁷ Adam P. Baromètre gay 2000 : résultats du premier sondage auprès des clients des établissements gay parisiens. *BEH*. 18 : 77-9, 2002.
- ⁸ Velter A, Bouyssou Michel A, de Busscher PO, Jauffret Roustide M, Semaille C. Enquête Presse Gay 2004. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2007, 132 p.
- ⁹ Valin N et al, Study of partner-related and situational risk factors for symptomatic male urethritis, *European Journal of Epidemiology* 2007; 22 :799-804
- ¹⁰ Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé . Paris : Editions La Découverte, 2008, 612 p.
- ¹¹ Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53
- ¹² Baromètre santé 2005. Premiers résultats. Saint-Denis : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, 2006, 170 p.
- ¹³ Velter A, Bouyssou Michel A, de Busscher PO, Jauffret Roustide M, Semaille C. Enquête Presse Gay 2004. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2007, 132 p.