

## LE POINT SUR...

### LE GONOCOQUE EN FRANCE EN 1993 : données du Réseau RENAGO

C. LORENTE\*, P. SEDNAOUI\*\*, H. DESQUEYROUX\*, J.-M. ALONSO\*\*, V. GOULET\* et les biologistes de RENAGO

Un Réseau national de surveillance des gonocoques (RENAGO) par les laboratoires d'analyses de biologie médicale (L.A.B.M.) a été mis en place en France en juin 1985, afin d'étudier l'évolution de la fréquence de la gonococcie et celle de la sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODE

En 1985, les biologistes ont été recrutés parmi ceux ayant suivi une formation sur le diagnostic des maladies sexuellement transmissibles (M.S.T.) à l'institut Alfred-Fournier (I.A.F.), Centre national de référence (C.N.R.) des M.S.T. La participation des biologistes repose sur le volontariat et consiste à envoyer chaque mois une fiche épidémiologique au Réseau national de Santé publique et à transmettre des souches de *N. gonorrhoeae* à l'I.A.F. En raison de la diminution importante du nombre de gonococcies diagnostiquées par les laboratoires qui ne permettait plus au C.N.R. d'étudier l'évolution de leur sensibilité aux antibiotiques, le réseau RENAGO a été élargi en 1993. Les nouveaux correspondants ont été recrutés dans le groupe de laboratoires tirés au sort en 1991 pour une enquête visant à estimer l'incidence des gonococcies en France [1]. 133 nouveaux laboratoires, ayant isolé au moins un gonocoque au cours de l'année 1991, ont été ainsi recrutés. En 1993, RENAGO compte 221 correspondants (84 % privés, 16 % hospitaliers). Le taux de réponses à l'enquête est de 95 % (nombre de fiches reçues/nombre de fiches attendues). Les laboratoires du réseau RENAGO représentent 5 % des L.A.B.M. effectuant des analyses microbiologiques en France, donc susceptibles d'identifier un gonocoque. Compte tenu du mode de recrutement de RENAGO, le nombre de souches de *N. gonorrhoeae* isolées doit être supérieur à 5 % de l'ensemble des souches isolées en France. Les laboratoires hospitaliers sont un peu plus représentés (7,3 %) que les laboratoires privés (4,9 %). À l'exception de la Corse où il n'y a pas de correspondant, les taux de représentativité (nombre de L.A.B.M. RENAGO/nombre total de L.A.B.M.) ne diffèrent pas significativement d'une région à l'autre.

Parmi les nouveaux correspondants, 5 laboratoires collaborant avec des dispensaires antivenériens (D.A.V.) ou des consultations spécialisées en M.S.T., ont été regroupés sous le qualificatif de laboratoires « spécialisés ». Le recrutement de RENAGO qui correspondait à des patients vus en grande majorité par des praticiens libéraux s'est donc modifié. Pour ne pas introduire de biais liés à ce changement de recrutement, l'analyse des paramètres épidémiologiques a été faite selon plusieurs sous-groupes : laboratoires appartenant à RENAGO avant 1993, nouveaux correspondants, laboratoires spécialisés. À l'exception de leur volume d'activité et de la spécialité du médecin prescripteur du prélèvement, aucune différence n'a été notée entre ces 3 groupes. L'analyse des critères épidémiologiques a donc porté sur l'ensemble des cas.

#### RÉSULTATS

##### A. Analyse épidémiologique

##### Activité des laboratoires

L'activité a été étudiée sur les 191 laboratoires qui ont participé de façon complète sur toute l'année 1993. Ils ont effectué 147 822 prélèvements génitaux : 91 % chez des femmes et 9 % chez des hommes. 87 % de ces prélèvements ont été étudiés par un L.A.B.M. privé, contre 13 % par un laboratoire hospitalier. Le nombre moyen de prélèvements par laboratoire en 1993 était de 1 245 (1 144 chez des femmes, 101 chez des hommes). Ces mêmes laboratoires ont diagnostiqué 332 gonococcies dont 80 % chez un homme et 20 % chez une femme. 84 % de ces cas ont été diagnostiqués par un L.A.B.M. privé et 16 % par un L.A.B.M. hospitalier. Parmi les 287 cas où les techniques d'identification sont connues, le diagnostic est obtenu par culture positive dans 88,5 % des cas, l'examen direct seul dans 11,2 % des cas et l'enzymologie seule dans moins de 1 % des cas. L'antibiogramme

et une recherche de  $\beta$ -lactamase ont été réalisés respectivement dans 83 et 81 % des cas. En 1993, le pourcentage de souches productrices de  $\beta$ -lactamase identifiées par les laboratoires de RENAGO sur 268 souches était de 19 %.

##### Évolution depuis 1986

Pour maintenir la comparabilité des résultats d'une année sur l'autre, les données des laboratoires recrutés depuis 1993 n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de l'évolution. Sur cette période de 8 ans, la moyenne de participation des laboratoires actifs en 1993 est de 6,8 ans. Le nombre annuel de prélèvements génitaux chez la femme a fluctué de 1987 à 1993 autour d'une moyenne de 864 prélèvements/an/laboratoire. Chez l'homme, il a diminué régulièrement entre 1986 à 1991 (de 134 à 90 prélèvements/an/laboratoire) et est resté stationnaire depuis 1991. Les femmes ont fait l'objet de 10 fois plus de prélèvements génitaux que les hommes. De 1986 à 1993, le nombre de souches de gonocoques identifiées par laboratoire a constamment baissé aussi bien chez les hommes que chez les femmes (tab. I). Le sexe-ratio H/F des sujets ayant eu une gonococcie confirmée au laboratoire est égal à 3,6. On observe une augmentation saisonnière à la fin de l'été, tout particulièrement chez les hommes (fig. 1).

##### Caractéristiques des patients

Âge : il est connu dans 79 % des cas. Les hommes (âge médian : 30 ans) étaient plus âgés que les femmes (âge médian : 27 ans). Le groupe d'âge le plus touché, en particulier chez les hommes était celui des 25-29 ans. En 1992, une diminution de cas chez les jeunes de moins de 20 ans avait entraîné une augmentation de la proportion des patients plus âgés. Ce vieillissement de la population atteinte de gonococcie se maintient en 1993.

*Symptomatologie clinique* : le taux des formes symptomatiques était de 97 % chez les hommes et de 95 % chez les femmes. Ce taux élevé de formes symptomatiques chez la femme doit être lié au mode de recrutement via les laboratoires.

*Site de prélèvement* : les gonocoques ont été isolés principalement de l'urètre (96 % des cas) chez l'homme et du col utérin ou du vagin (87 % des cas) chez la femme. En 1990 et 1991, il avait été noté une augmentation du taux de gonocoques isolés de l'anus chez l'homme par rapport aux années antérieures. Alors qu'en 1992, aucun isolement anal n'avait été déclaré, quelques souches anales sont à nouveau signalées en 1993.

##### Médecins prescripteurs

Le médecin prescripteur le plus fréquemment cité était le généraliste pour les hommes (61 % des cas) et le gynécologue pour les femmes (44 %) 22 % des cas (28 % des femmes et 14 % des hommes) étaient vus dans un D.A.V.

##### Origine géographique de la contamination

Sur 140 réponses pour lesquelles le lieu de contamination est précisé, 16 (15 H, 1 F) correspondent à une contamination hors France métropolitaine. La zone géographique de la contamination a été citée pour 9 patients (Afrique : 6 dont 4 en Afrique du Nord, Asie : 2 et Europe du Nord 1). Le pourcentage des souches acquises à l'étranger a augmenté respectivement de 2 à 8 % entre 1986 et 1992. Cette augmentation s'est maintenue en 1993 (11 %) et ne semble pas liée à l'inclusion de nouveaux correspondants.

\* Réseau national de santé publique.

\*\* Centre national de référence des maladies sexuellement transmissibles (Institut Alfred-Fournier).

Nord [1]). Le pourcentage des souches acquises à l'étranger a augmenté respectivement de 2 à 8 % entre 1986 et 1992. Cette augmentation s'est maintenue en 1993 (11 %) et ne semble pas liée à l'inclusion de nouveaux correspondants.

### B. Analyse microbiologique

La sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques a été analysée en tenant compte de la spécialisation des laboratoires. Les laboratoires qui ne traitaient pas de prélèvements en provenance de consultations spécialisées en M.S.T. ont été qualifiés de L.A.B.M. conventionnels. En 1993, 135 des 236 souches de *N. gonorrhoeae* adressées par les laboratoires du réseau RENAGO à l'I.A.F. ont pu être remises en culture et étudiées. 89 souches provenaient de L.A.B.M. conventionnels et 46 de L.A.B.M. spécialisés. Le C.N.R. a effectué sur toutes ces souches une identification biochimique avec un antibiogramme et recherche de  $\beta$ -lactamase, autotypage, détermination de la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) de 8 antibiotiques en utilisant la méthode de dilution en gélose chocolat : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, ceftriaxone, spectinomycine, thiamphénicol, clarythromycine, azythromycine.

**Pénicilline G** : 49 (36,3 %) souches de *N. gonorrhoeae* sont sensibles à la pénicilline, 66 (48,9 %) ont une sensibilité diminuée (0,125 mg/l  $\leq$  C.M.I.  $\leq$  1 mg/l) et 20 (14,8 %) sont résistantes (C.M.I.  $>$  1 mg/l) dont 16 productrices de  $\beta$ -lactamase (P.P.N.G.). Le lieu d'acquisition des souches P.P.N.G. est connu pour 7 cas, la France étant citée 5 fois. La proportion de souches P.P.N.G. analysées par les L.A.B.M. conventionnels, en constante progression de 1986 (2,5 %) à 1992 (18,8%) a diminué en 1993 (7,9 %) [p = 0,06] (fig. 2). Il se peut que l'abandon de l'utilisation des pénicillines dans le traitement des gonococcies non compliquées ait entraîné une diminution de la pression de sélection des souches résistantes par ces antibiotiques. Les souches isolées par les L.A.B.M. spécialisés sont plus résistantes à la pénicilline (C.M.I. 50 = 0,25 mg/l et C.M.I. 90 = 6,2 mg/l) que celles isolées par les L.A.B.M. conventionnels (C.M.I. 50 = 0,1 mg/l et C.M.I. 90 = 1,2 mg/l).

**Tétracyclines** : 90 souches de *N. gonorrhoeae* (66,7 %) sont très sensibles aux tétracyclines (C.M.I.  $\leq$  1 mg/l), 35 souches (25,9 %) ayant acquis une résistance à bas niveau par mutation chromosomique sont moins sensibles (1 mg/l  $<$  C.M.I.  $\leq$  8 mg/l) et 10 souches (7,4 %) sont à haut niveau de résistance aux tétracyclines par l'acquisition d'un plasmide de résistance Tet M (C.M.I.  $\geq$  16 mg/l). 3 de ces souches hébergent simultanément le plasmide de résistance aux tétracyclines ainsi que celui de la résistance à la pénicilline. Depuis 1986, le pourcentage de souches avec une sensibilité diminuée aux tétracyclines a augmenté régulièrement dans les L.A.B.M. conventionnels, passant de 3,6 à 23,6 % en 1993. Les souches résistantes sont apparues en France pour la première fois en 1989. Leur taux, resté stable aux alentours de 2 % jusqu'en 1992 et a atteint 4,5 % en 1993 (fig. 2).

**Ciprofloxacine** : Pour la première fois en 1993, plusieurs souches considérées comme résistantes *in vitro* ont été mises en évidence par RENAGO (3 avec une C.M.I. de 0,125 mg/l, 1 avec une C.M.I. de 0,250 mg/l). Elles proviennent toutes de L.A.B.M. conventionnels. Ces souches, également résistantes à l'ofloxacine, peuvent être considérées comme résistantes *in vitro* à toutes les fluoroquinolones.

Toutes les souches étaient sensibles à la **ceftriaxone** (C.M.I. 90 : 0,007 mg/l), à la **spectinomycine** (C.M.I. 90 : 28 mg/l), au **thiamphénicol** (C.M.I. 90 : 1,4 mg/l) et modérément sensibles à la **clarithromycine** (C.M.I. 90 : 2,7 mg/l) et à l'**azythromycine** (C.M.I. 90 : 1,6 mg/l).

### CONCLUSION

La diminution drastique des gonococcies recensées de 1986 à 1992 a conduit à élargir le recrutement de RENAGO dont le nombre de correspondants a plus que doublé en 1993. Le champ d'action de RENAGO a été étendu à des populations à risque qui jusque-là n'étaient pas représentées dans ce réseau, grâce à l'inclusion de correspondants traitant des souches en provenance de dispensaires anti vénériens. Tout comme l'année 1989 avait été un tournant par l'apparition des premières souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la tétracycline, l'année 1993 marque une nouvelle étape par l'apparition en France des premières souches résistantes *in vitro* aux fluoroquinolones.

Depuis 1991, quelques souches avaient été isolées en Grande-Bretagne et en Amérique du Nord. Cette résistance qui évoluait à bas bruit a augmenté récemment [2,3] et peut faire craindre une dissémination rapide en France, sachant que ces antibiotiques sont largement utilisés en pratique quotidienne et que le mécanisme de cette résistance par mutation chromosomique de l'ADNgyrase est peu réversible. Bien que le nombre de gonococcies diagnostiquées par les laboratoires soit toujours en diminution, l'émergence en France de cette nouvelle résistance ainsi que l'augmentation du taux de souches résistantes à la tétracycline montre que la gonococcie reste un problème important en santé publique par les choix thérapeutiques qu'elle risque de poser à l'avenir. Il est donc indispensable de maintenir un système de surveillance permettant d'étudier, en France, l'évolution de la sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae*.

**NB.** - Un rapport détaillé de l'activité du réseau RENAGO est disponible au Réseau national de santé publique (tél. : 43 96 65 04).

### RÉFÉRENCES

- MEYER L., GOULET V., MASSARI V., LEPOUTRE-TOULEMON A. - Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence Genito-urin. - Med 1994, 70 : 15-21.
- OHYE R., HIGA H., VOGT R. et coll. - Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones - Ohio and Hawaii, 1992-1994. MMWR 1994; 43 : 325-27.
- HARNETT N., BROWN S., RILEY G., TERRO R., KRISHNAN C. - Sensibilité réduite de *Neisseria gonorrhoeae* aux fluoroquinolones. - Ontario, 1992- 1994. RHC 1995; 21 -3 : 19-21.

Tableau 1. - Évolution du nombre annuel de gonocoques identifiés/L.A.B.M. selon le sexe du patient (RENAGO 1986-1993)

Années	Total	Hommes	Femmes
1986	14,38	10,73	3,65
1987	7,53	5,34	2,19
1988	5,21	3,57	1,64
1989	3,58	2,84	0,74
1990	2,71	2,21	0,50
1991	2,76	2,22	0,54
1992	2,24	1,78	0,46
1993	1,68	1,25	0,35

Figure 1. - Évolution mensuelle du nombre de gonocoques identifiés/L.A.B.M. (RENAGO 1986-1993)

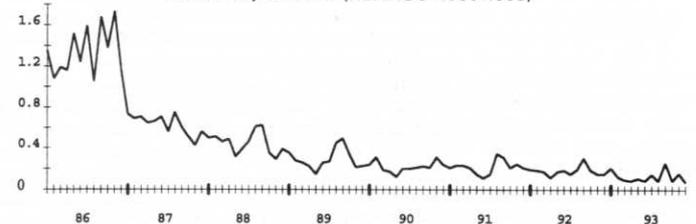
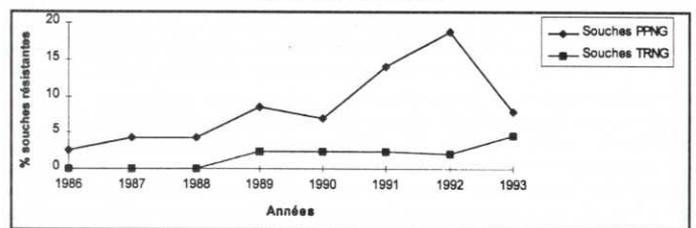


Figure 2. - Évolution du taux annuel de souches de *N. gonorrhoeae* ayant une résistance plasmidique à la pénicilline et aux tétracycline (RENAGO 1986-1993)



## ENQUÊTE

### L'INFECTION À V.I.H. DANS LES ÉTABLISSEMENTS PÉNITENTIAIRES

Analyse de l'enquête un jour donné tendance 1988-1994

BOURDILLON F.\*, PARPILLON C. \*\*, BONNEVIE M.-C.\*\*\*, ROUSSEAU E.\*

Compte tenu de la physionomie de l'épidémie V.I.H. en France, en particulier du nombre de toxicomanes infectés et de la part importante d'usagers de drogues qui sont incarcérés, les outils d'observation sur le V.I.H. initialement mis en place pour les hôpitaux ont été rapidement étendus aux prisons. L'administration pénitentiaire, en liaison avec la direction des hôpitaux, mène, depuis 1988, auprès des services médicaux de l'ensemble des établissements pénitentiaires une enquête effectuée « un jour donné ». Cette étude a pour objet d'apprécier la charge en soins des équipes soignantes. Il s'agit de mesurer « un jour donné » le nombre de personnes atteintes par le V.I.H. dont la séropositivité est connue par le personnel de santé. Le dépistage de l'infection par le V.I.H. a été réalisé soit pendant l'incarcé-

tion suite à une proposition de test après accord de l'intéressé, soit avant l'incarcération. Le détenu a alors informé l'équipe soignante de sa séropositivité.

Cette enquête n'est pas en tant que telle une étude de la prévalence de l'infection par le V.I.H. en milieu pénitentiaire, même si certains de ses résultats apportent des informations d'ordre épidémiologique.

\* Direction des hôpitaux  
 \*\* Direction de l'administration pénitentiaire et direction des hôpitaux  
 \*\*\* Direction de l'administration pénitentiaire