

diagnostiquées chez les femmes dans le réseau Renago est sous-estimé. Outre le tableau clinique peu ou pas symptomatique et les difficultés techniques à isoler le gonocoque chez la femme (infection pauci bactérienne, flore associée), il existe probablement un biais de sélection dans le réseau, les femmes jeunes (18-24 ans) représentant seulement un tiers des cas. Enfin, il existe probablement un certain nombre de gonococcies traitées sans prélèvement chez les femmes. Chez les hommes, l'augmentation significative des gonococcies anales depuis 2000 et l'émergence de la lymphogranulomatose vénérienne rectale [8] sont des indicateurs de la recrudescence des infections sexuellement transmissibles chez les patients homosexuels.

Concernant l'étude de la sensibilité des souches, il convient de souligner que la mise en place d'un réseau de transport assurant le transfert des souches de gonocoque au CNR, a permis d'augmenter la proportion des souches remises en culture (69 % en 2004 ; 59 % en 2000).

Entre 2003 et 2004, la résistance des souches de gonocoque à la ciprofloxacine en France a été plus importante que chez nos voisins européens. Au Royaume-Uni, la résistance des souches de NG à la ciprofloxacine a augmenté de 9,8 à 14,4 % entre 2003 et 2004, avec cependant des grandes variations entre les régions (de 6.0 à 35,5 %) [5]. Aux Pays-bas, cette même résistance a augmenté de 9.5 % en 2003 à 14.8 % en 2004 [9]. Aux États-Unis, les résistances varient d'un état à l'autre, cependant il convient de souligner que les traitements par quinolones ne sont plus préconisés dans les états d'Hawaï et de Californie, ni chez les patients masculins ayant des relations sexuelles avec des hommes [10]. La comparaison des souches sensibles et résistantes de gonocoque à la ciprofloxacine, isolées depuis 2001 en France, ne montre aucune différence significative en ce qui concerne la région du laboratoire (Ile-de-France *versus* autres régions), le sexe ou le site de prélèvement. Afin de mieux décrire cette résistance, un échantillon aléatoire de 40 souches résistantes à la ciprofloxacine isolées en 2002/2003 et provenant de 9 régions a été génotypé selon la technique NG_Mast [11]. Parmi ces souches, 30 avaient un génotype unique. Les 10 souches restantes formaient 1 cluster de 6 souches et 2 clusters de 2 souches. Les résultats de ce génotypage confirment la circulation de plusieurs souches de gonocoque résistantes à la ciprofloxacine et montrent une dissémination géographique de ces souches sur le territoire [12].

L'ensemble des éléments décrits ci-dessus (proportion en hausse de souches résistantes en 2003, circulation de différents génotypes de résistance et dissémination géographique) ont amené

l'InVS à alerter l'Afssaps. Suite à cette alerte, un groupe de travail associant cliniciens, microbiologistes et épidémiologistes a émis de nouvelles recommandations thérapeutiques des gonococcies. Ces recommandations, validées par la commission d'Autorisation de mise sur le marché en juillet 2005, préconisent dorénavant la ceftriaxone en traitement de première intention des infections à gonocoque (voir texte ci-dessous).

RÉFÉRENCES

- [1] Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Goulet V. Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques. Bull. Épidémiol-hebd 2004 ; 15 :57-9.
- [2] National Committee for Clinical Laboratory Standards 2002. Approved standard M100-S12, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, PA.
- [3] Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Janvier 2003. <http://www.sfm.asso.fr/>
- [4] Herida M, Sednaoui P, Laurent E et les biologistes du Réseau Renago. Les infections à gonocoque en 2003 : données du réseau Renago. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Saint-Maurice : InVS in press.
- [5] Sentinelles. Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles. Bilan annuels (2001-2004). Paris <http://rhon.b3e.jussieu.fr/senti/>
- [6] GRASP steering group. The Gonococcal Resistance to antimicrobials Surveillance Programme (GRASP), year 2004 report. London: Health Protection Agency 2005.
- [7] RIVM report. HIV and sexually transmitted infections in the Netherlands in 2003. An update: November 2004. Bilthoven: RIVM 2004.
- [8] Herida M, Sednaoui P, Couturier E et al: Rectal Lymphogranuloma venereum, France Emerg Infect Dis, 2005; 11(3):505-6.
- [9] Borgen K, van Loo I, Koedijk F, van Laar M: Increase of gonococcal quinolone resistance in the Netherlands from 2002-2004. Eurosurveillance weekly 2005; 10(11). <http://www.eurosurveillance.org/index-01.asp>
- [10] Center for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men- United States, 2003 and revised recommendations for gonorrhoea treatment, 2004. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report 2004; 53(16):335-38.
- [11] Martin I, Ison CA, Aanensen D, Fenton, KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. J Infect Dis 2004; 189(April 15):1497-505.
- [12] Herida M, Desenclos JC, Martin I, Laurent E, Goulet V, Sednaoui P: Increase of *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistance in France in 2001-2003: Sex Transm Dis 2006; 33(1):in press.

Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées

Texte validé par la commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 21 juillet 2005

Introduction

Au cours des infections sexuellement transmissibles, et plus particulièrement des urétrites et cervicites non compliquées, les deux agents infectieux le plus souvent isolés en France sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, isolés ou associés entre eux dans de nombreux cas.

Jusqu'à présent, la ciprofloxacine par voie orale a été très largement utilisée dans le traitement des infections à gonocoque.

La résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la ciprofloxacine atteint des taux importants dans de nombreux pays (Sud-Est Asiatique),

mais également maintenant en Europe (60 % des souches en Autriche, plus de 20 % en France). Les résistances bactériennes étant croisées entre fluoroquinolones, continuer la prescription de la ciprofloxacine ou d'autres fluoroquinolones sans réserve en première intention peut conduire à des échecs thérapeutiques fréquents, contribuant à la transmission des souches de gonocoques résistantes.

En raison de la progression récente de cette résistance en France, il convient d'établir une nouvelle stratégie nationale de prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées.

Diagnostic des urétrites et cervicites non compliquées

Les urétrites et cervicites non compliquées doivent être recherchées devant tout signe clinique évocateur d'une infection génitale basse :

- chez l'homme : urétrite avec écoulement urétral, dysurie, brûlures mictionnelles ;
- chez la femme : cervicite avec leucorrhées, dysurie, dyspareunie.

Les localisations pharyngée ou ano-rectale sont des atteintes extra-génitales non compliquées, associées ou non à une urétrite ou une cervicite ; elles ne doivent pas être considérées comme des formes disséminées.

Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement. Un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable et permet :

- de confirmer le diagnostic en isolant l'agent responsable ;
- de réaliser un antibiogramme qui permettra, si nécessaire, une adaptation du traitement antibiotique probabiliste prescrit ;
- de surveiller l'épidémiologie de ces infections.

Quelles sont les bases des choix thérapeutiques du traitement antibiotique probabiliste ?

Les traitements probabilistes dans les urétrites et cervicites non compliquées sont des traitements-monodose :

- ils permettent d'interrompre rapidement la contagiosité ;
- ils ne sont pas indiqués dans les formes compliquées ou disséminées (bactériémie, arthrite, prostatite, orché-épididymite, salpingite, ...) ;
- ils sont administrables lors d'une consultation, ce qui favorise l'observance et limite la pression antibiotique facteur de résistance.

La stratégie antibiotique doit être dirigée en tout premier lieu contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* puisque ce sont les deux bactéries les plus fréquemment en cause.

Les traitements-monodose efficaces vis-à-vis des souches de gonocoques résistantes aux fluoroquinolones sont, en fonction des données issues de l'épidémiologie actuelle :

- certaines bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfixime) :
 - la ceftriaxone (par voie intra-musculaire ou intra-veineuse) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes aux pénicillines ; aucune souche résistante à la ceftriaxone n'a été isolée en France ;
 - il est à noter que l'administration par voie injectable de ceftriaxone, souvent pratiquée en consultation, offre une meilleure garantie d'observance, notion qui doit être prise en compte pour la population concernée ;
 - le céfixime (par voie orale) a un niveau de bactéricidie moins élevé que la ceftriaxone. Sa biodisponibilité est variable.

- un aminoside : la spectinomycine (par voie intra-musculaire) : les résistances de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine n'ont pas encore été observées en France (entre 1986 et 2002) et sont encore rares à l'étranger. Même si les données microbiologiques sont assez rassurantes, il n'en demeure pas moins que les échecs cliniques décrits sous spectinomycine, notamment en cas de localisation pharyngée, ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

- une fluoroquinolone : la ciprofloxacine (par voie orale) : l'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine, le niveau actuellement enregistré, et sa très probable évolution à court terme, font qu'un traitement par ciprofloxacine peut être utilisé mais seulement sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité in vitro de l'antibiotique.

Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones ; de plus ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis à vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Aussi, du fait de fréquentes co-infections, il est recommandé d'y associer un traitement anti-*Chlamydia* :

- azithromycine en dose unique.

Comment traiter ?

La prise en charge doit également intéresser le ou les partenaire(s) récent(s) et /ou habituel(s).

Le prélèvement bactériologique est indispensable.

L'établissement d'un dialogue entre le praticien et son patient sur les pratiques sexuelles et leurs risques ainsi que sur la façon de les prévenir, est indispensable.

Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique probabiliste doit être mis en œuvre aussitôt après le prélèvement.

Le schéma suivant est recommandé :

- traitement anti-gonococcique

- première intention : ceftriaxone : 250 à 500 mg en une seule injection (intra-musculaire ou intra-veineuse)* ;
- seconde intention : céfixime : 400 mg en une prise orale unique.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine : 2 g en une seule injection intra-musculaire.

Sous contrôle bactériologique : ciprofloxacine : 500 mg en une prise orale unique.

- associé au traitement anti-*Chlamydia*

- azithromycine : 1 g en monodose ;
- ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

Autres mesures – Prévention

Des sérologies (syphilis, infection à VIH, hépatite B, hépatite C) sont à pratiquer en tenant compte des délais de séro-conversion.

La vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à tout patient non immunisé.

Les rapports protégés (utilisation de préservatifs) doivent être préconisés.

* Le dosage à 250 mg n'est pas facilement disponible.

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par T. Debord (Saint-Mandé) et composé de : S. Fournier (Paris), T. Lecompte (Vandœuvre-les-Nancy), J. Beytout (Clermont-Ferrand), O. Chosidow, (Paris), M. Janier (Paris), F. Lassau (Paris), J.D. Cavallo (Saint-Mandé), P. Sednaoui (Paris), J.M. Bohbot (Paris), I. Casin (Paris), R. Azria (Vetheuil), M. Herida (Saint-Maurice), N. Dumarcet (Afssaps), I. Pellanne (Afssaps).

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 21 juillet 2005 présidée par le Pr D. Vittecoq.