

5 février 2008 / n° 5-6

Bilans réguliers de surveillance - Infections sexuellement transmissibles

Regular assessments of surveillance - Sexually transmitted infections

- p.33 **Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine** / *Neisseria gonorrhoeae* infections in France in 2006: significant progression in women and persistent increase of ciprofloxacin resistance
- p.37 **Un nombre de diagnostics de lymphogranulomatoses vénériennes rectales encore élevé en 2006 en France ?** / *The number of lymphogranuloma venereum diagnoses still high in 2006 in France?*
- p.39 **Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006** / *Syphilis surveillance in France, 2000-2006: increase of cases in 2006*
- p.42 **Augmentation des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla de 2003 à 2006** / *Increase of Chlamydia trachomatis diagnoses in France (Renachla: 2003-2006)*
- p.46 **Recherche de la présence en France du variant suédois de *Chlamydia trachomatis* en 2007** / *Investigation on the presence of the Swedish Chlamydia trachomatis variant in France in 2007*

Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine

Anne Gallay (a.gallay@invs.sante.fr)¹, Alice Bouyssou-Michel¹, François Lassau², Betty Basselier¹, Patrice Sednaoui³ et les laboratoires du réseau Renago⁴

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Hôpital Saint-Louis, Paris, France 3 / Institut Alfred Fournier, Centre national de référence des gonocoques, Paris, France 4 / Liste des biologistes participant sur le site web de l'InVS : www.invs.sante.fr/display/?doc=beh/2008/05_06/index.htm

Résumé / Abstract

Introduction – En France, les données de surveillance des infections gonococciques permettent de suivre les tendances temporelles entre 1986 et 2006 et de décrire les caractéristiques des malades et des souches de gonocoque en 2006.

Méthodes – Les laboratoires participant volontairement au réseau Renago envoient les souches isolées au Centre national de référence (CNR) des gonocoques et une fiche épidémiologique pour chaque patient à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif (*Ng/lab/an*) permet le suivi de l'évolution des gonocoques. Le CNR teste la sensibilité des gonocoques à six antibiotiques. Depuis 2004, des cliniciens de six centres pilotes envoient à l'InVS des questionnaires avec les données cliniques et comportementales de chaque patient.

Résultats – En 2006, le *Ng/lab* était toujours en nette progression (+50 %) comparé à 2005 avec 3,75 *Ng/lab*. Cette tendance était très marquée chez les femmes (+264 %) et en province (+94 %). La part des gonocoques d'origine masculine demeurait majoritaire (84 %) et la proportion des souches anales (12 %) augmentait de 2 %. La croissance de la résistance à la ciprofloxacine (43 %) se poursuivait (+12 %).

Neisseria gonorrhoeae infections in France in 2006: significant progression in women and persistent increase of ciprofloxacin susceptibility

Introduction – Surveillance data from of *Neisseria gonorrhoeae* (*Ng*) infections in France enable to follow trends over time between 1986 and 2006. Patients and strains were respectively described for epidemiological and antibiotic resistance in 2006.

Methods – The laboratories send, on voluntary basis, through the RENAGO network, their strains to the National Reference Center (NCR) for *Neisseria Gonorrhoeae*, and epidemiological data to French Institute for Public Health Surveillance (InVS). The average number of *Ng* isolated per active lab and per year (*Ng/lab/y*) is used as indicator for trends. Strains are tested to six antibiotics for sensibility. Since 2004, clinicians from six pilots centres have sent to InVS questionnaires with the clinical and behavioural data they have collected.

Results – In 2006, the *Ng/lab/y* increased (+50%) compared to 2005 with 3.75 *Ng/lab*, particularly in women (+264%) an in province (+94%). Strains

Conclusion – La persistance de l'augmentation des gonococcies s'inscrit dans un contexte de recrudescence générale des infections sexuellement transmissibles (IST). Tous les indicateurs sont en nette progression, dont la résistance à la ciprofloxacine à l'origine d'échecs thérapeutiques. Le suivi des résistances aux antibiotiques est une priorité pour permettre d'adapter les traitements et diminuer la diffusion des souches résistantes.

were more often isolated in men (84%) and the proportion of anal strains (12%) increased of +2%. The rate of ciprofloxacin resistance (43%) still increased (+12%).

Conclusion – *The ongoing rise of gonorrhoeae infections occurred in the general context of rising numbers of sexually transmitted infections (STI). The high level of ciprofloxacin resistance responsible for treatment failures, participates in the progression of the infection transmission of the infection. The surveillance of resistance to antibiotics is a priority in order to adapt treatments and decrease the transmission of resistant strains.*

Mots clés / Key words

Surveillance, *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux antibiotiques, ciprofloxacine / Surveillance, *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotic resistance, ciprofloxacin

Introduction

Les infections à gonocoque, comme d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), sont en progression depuis plusieurs années [1]. 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 infections à gonocoque (Ng) sont marquées ces trois dernières années par une augmentation importante des résistances à la ciprofloxacine (31 % en 2004), traitement de première intention des urétrites et cervicites non compliquées avec la ceftriaxone. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) recommandait en 2005 de ne plus utiliser la ciprofloxacine en première intention, ou uniquement si la souche était sensible sur l'antibiogramme et s'il y avait une allergie ou une intolérance à la ceftriaxone, recommandée en première intention et la cefixime recommandée en deuxième intention (<http://www.afssaps.sante.fr/>).

La surveillance des infections à gonocoque est réalisée avec le réseau de laboratoires Renago depuis 1986. Elle a été complétée plus récemment en 2004 par un réseau de cliniciens situés dans les dispensaires antivénéériens devenus des Centres d'information et de dépistage des IST (Ciddist) en 2004, lors du transfert de compétence du diagnostic et de la prise en charge des IST des collectivités territoriales départementales à l'État. Le réseau de cliniciens a été créé en 2001 pour la surveillance de la syphilis, suite à l'émergence de cas groupés de syphilis en Ile-de-France. En 2004, la surveillance des infections à gonocoque a été rajoutée afin d'avoir des données cliniques et comportementales absentes des données de surveillance du réseau de laboratoires Renago. Ces données sont importantes dans un contexte général de recrudescence des IST et de modification des comportements sexuels à risque [1,2].

L'analyse des données de surveillance présentée ici permet de décrire l'épidémiologie des infections à gonocoque en France en termes de tendance temporelle entre 1986 et 2006 et de décrire les caractéristiques des malades et des souches de gonocoque en 2006.

Méthodes

Réseau Renago

Les laboratoires participant volontairement envoient les souches isolées à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques). Une fiche épidémiologique incluant des informations concernant le sexe, l'âge, le site de prélèvement et le code postal du laboratoire pour chaque patient est envoyée directement à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Une fiche épidémiologique peut être envoyée sans que la souche soit envoyée au CNR. Par ailleurs, chaque laboratoire envoie à l'InVS une fiche trimestrielle avec le nombre de recherches et le nombre de gonocoques isolés par mois dans le trimestre. Ces données permettent de calculer le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif (*Ng/lab/an*) utilisé comme indicateur pour le suivi de l'évolution des gonococcies. Un laboratoire est dit « actif » lorsqu'il a participé au moins six mois consécutifs dans l'année en complétant la fiche trimestrielle pour le nombre de recherches et le nombre de gonocoques isolés.

L'Institut Alfred Fournier teste la sensibilité des souches de Ng à six antibiotiques (la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine, la ceftriaxone, le thiamphénicol et la spectinomycine). Les critères de définition des résistances utilisés sont ceux du *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [3]. Les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques sont envoyés à l'InVS. Lorsqu'une souche n'est pas cultivable, la confirmation de *Neisseria gonorrhoeae* est réalisée par un test en PCR.

Réseau de cliniciens situés dans les Ciddist

La surveillance clinique pilote des infections à gonocoques a débuté mi-2004 dans quatre grandes villes des départements qui ont déclaré le plus de gonococcies, lors d'une étude réalisée auprès des Conseils généraux (Paris, Marseille, Lyon, Nice) [4]. Ce système repose sur la participation volontaire de cliniciens dans les Ciddist. Après consentement du patient, les données cliniques, thérapeutiques et comportementales sont documentées dans un questionnaire commun à trois IST (syphilis, gonococcies et lymphogranulomatose vénérienne) et envoyées à l'InVS [1].

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata® 8. Les proportions ont été comparées

avec le test du Chi² de Pearson et les moyennes avec le test t de Student avec un seuil conservateur à cinq pour cent.

Résultats

Le réseau Renago

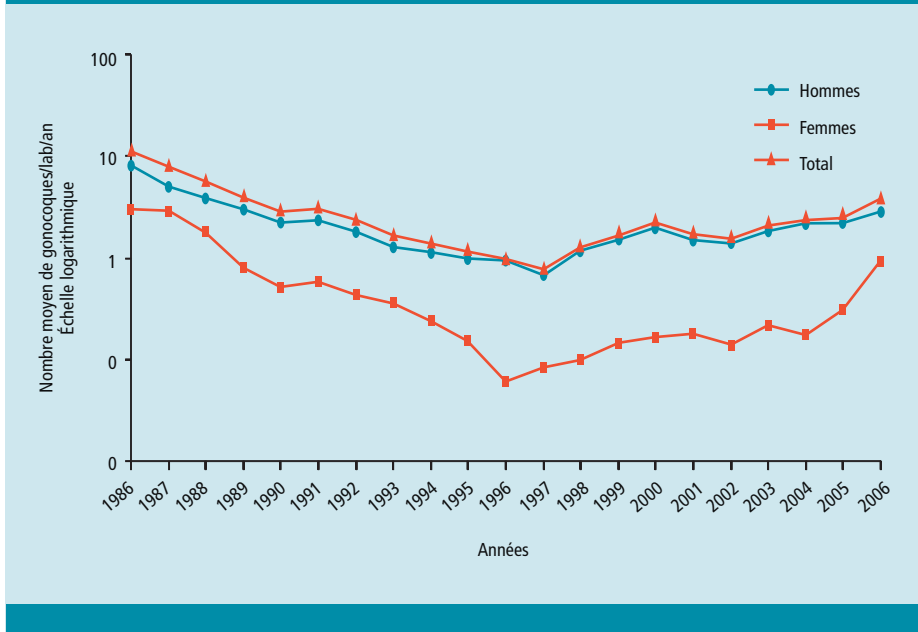
La participation annuelle des laboratoires au réseau Renago s'est stabilisée autour de 200 par an ces trois dernières années. Deux cent trente-cinq laboratoires répartis sur toute la France ont envoyé au moins une souche au CNR en 2006. Parmi les 211 (90 %) laboratoires qui ont participé activement à la surveillance des infections à gonocoque en 2006, près des trois quarts des laboratoires émanaient du secteur privé.

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 % (figure 1). Cette augmentation était également observée parmi les 116 laboratoires qui participaient au réseau depuis 10 ans (+70 % avec 3,9 *Ng/lab* en 2006). Elle affectait l'ensemble des régions, mais contrairement aux années précédentes elle était plus importante dans les régions hors Ile-de-France (IDF) (+93,8 % hors IDF vs +12,6 % en IDF). En 2006, le nombre de *Ng/lab* isolés dans la région IDF demeurait toujours plus élevé que dans les autres régions (7,4 *Ng/lab* en IDF et 2,8 *Ng/lab* hors IDF).

La tendance à la hausse des gonococcies concernait les deux sexes, elle était cependant plus marquée chez les femmes (+260 % ; 0,9 *Ng/lab* en 2006) que chez les hommes (+24 % ; 2,8 *Ng/lab* en 2006) (figure 1). Cette progression très marquée en province (+357 % chez les femmes et +49 % chez les hommes) était moins importante et ne concernait que les hommes (+15,3 % et -8,6 % chez les femmes) en IDF.

En 2006, 718 souches de gonocoques ont été isolées par les laboratoires participant à Renago, 48 % des souches provenaient de la région IDF, 84 % ont été isolées chez un homme. Parmi les 625 souches envoyées au CNR, 516 ont pu être confirmées par culture et 108, non cultivables, par PCR. Dans les deux groupes, les gonocoques avaient été isolés le plus souvent chez l'homme, respectivement 90,5 % (n=467) et 87 % (n=94). Parmi les

Figure 1 Évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif par an pour l'ensemble des patients, chez les hommes et chez les femmes, réseau de surveillance Renago, France, 1986-2006
 Figure 1 Trends in the mean number of gonococci isolated by active laboratory for all patients, males and females. RENAGO Surveillance Network, France, 1986-2006



souches non envoyées au CNR (n=93), 54,8 % était d'origine féminine.

Description des patients en 2006

En 2006, l'âge médian des hommes était de 30 ans et celui des femmes, toujours plus jeunes que les hommes, de 23 ans. Depuis 2003, l'âge médian est stable chez les hommes (30 ans en 2005, 31 ans en 2004 et 2003) et varie chez les femmes, sans marquer de tendance particulière à la hausse ou à la baisse (26 ans en 2005, 25 ans en 2004 et 22 ans en 2003). La classe d'âge la plus affectée était celle des 21-30 ans chez les hommes (42,7 % des cas) et celle des 16-25 ans chez les femmes (58,8 % des cas).

Les souches de gonocoque étaient majoritairement isolées au niveau de l'urètre chez l'homme (86 % des souches) et au niveau du col de l'utérus chez la femme (83,3 %). L'augmentation progressive mais non significative de la proportion des souches anales chez les hommes persistait en 2006 (14 % vs 12 % en 2004-2005, $p=0,3$) (figure 2). Les souches anales étaient plus souvent (90,7 %) envoyées au CNR que les souches urétrales (74,8 %) ou cervicales (43,4 %). Une proportion élevée de souches anales (88,5 %) envoyées au CNR provenaient de la région Ile-de-France alors que 59,9 % des souches urétrales et 63 % des souches cervicales provenaient des régions hors Ile-de-France.

La présence de symptômes a motivé le prélèvement chez 68 % des patients, 74 % des hommes et 35 % des femmes. Parmi les patients pour lesquels l'information était recueillie, les patients qui déclaraient une IST associée ne différaient pas selon le sexe (29,6 % chez les hommes et 35 % chez les femmes, $p=0,3$).

L'analyse microbiologique des souches de gonocoque a été réalisée sur 516 souches en 2006. Les

résultats microbiologiques ont été comparés à ceux de 2004-2005.

Résistance aux antibiotiques

La proportion de résistance à la pénicilline et à la tétracycline augmentait chaque année. En 2006, la proportion des souches avec une résistance de haut niveau de type plasmidique était de 11,2 % à la pénicilline (PPGN) (7,2 % en 2004-2005, $p=0,05$) et de 18 % à la tétracycline (TRNG) (6,8 % en 2004-2005, $p<10^{-3}$). Plus des trois quarts des souches hautement résistantes à la pénicilline (47/58, 81 %) étaient hautement résistantes à la tétracycline.

La proportion de souches avec une sensibilité diminuée (3,6 %) ou résistantes à la ciprofloxacine (43 %) continuait d'augmenter en 2006 (figure 3). La proportion des souches résistantes variait selon le sexe (46,5 % chez les hommes vs 29,8 % chez les femmes). Les souches anales étaient plus fréquemment résistantes à la ciprofloxacine (62 %) que les souches urétrales (47 %) ou les souches provenant du col de l'utérus (30 %). La proportion des souches anales résistantes à la ciprofloxacine augmentait chaque année (figure 2).

Les souches résistantes à la ciprofloxacine étaient significativement plus souvent résistantes à la pénicilline et à la tétracycline que les souches sensibles. Parmi les souches hautement résistantes à la ciprofloxacine, 41 (18,4 %) étaient hautement résistantes à la pénicilline et à la tétracycline et 102 (45,7 %) avaient une résistance de bas niveau aux deux antibiotiques ($p<10^{-3}$).

Aucune résistance à la ceftriaxone n'a été objectivée dans le réseau. Une souche était résistante à la spectinomycine et 3 souches avaient une sensibilité diminuée au thiamphénicol en 2006 comparativement à 2004-2005 où aucune résistance à ces deux antibiotiques n'était observée.

Le réseau de cliniciens

Six Ciddist participant à la surveillance des infections gonococciques en France entre 2004 et 2006 ont déclaré 409 infections gonococciques. Trois Ciddist se situaient à Paris et représentaient les 3/4 des cas. L'évolution annuelle du nombre de cas était stable (153 cas en 2005 et 175 en 2006). Il s'agissait majoritairement d'hommes (96 %) dont l'âge moyen était de 32,4 ans. La distribution selon l'orientation sexuelle était de 69 % d'hommes homosexuels, 27 % d'hommes hétérosexuels et 4 % de femmes hétérosexuelles. Seize pour cent (55/341)

Figure 2 Évolution annuelle de la proportion de souches anales chez l'homme et de la résistance à la ciprofloxacine des souches anales, France, 2003-2006 / Figure 2 Annual trend of anal strains rates in males and of resistance of anal strains to ciprofloxacin, France, 2003-2006



des patients pour lesquels l'information était renseignée étaient séropositifs pour le VIH. Parmi les patients séropositifs pour le VIH, 90,9 % étaient des hommes homosexuels.

Discussion

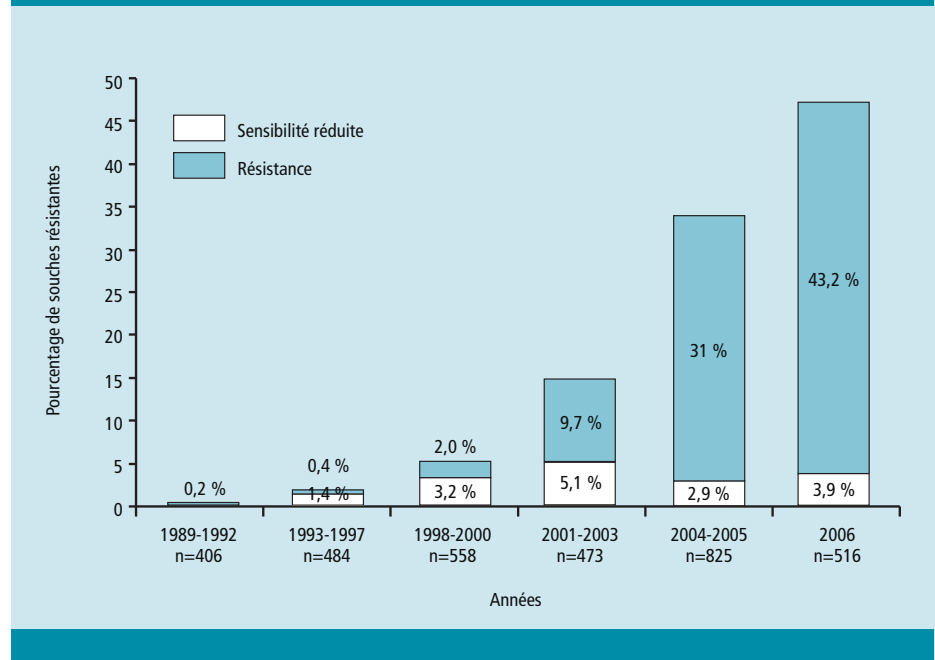
Le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif en 2006 dans le réseau Renago, toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes, croît encore en 2006 dans les deux sexes. Cependant, cette augmentation est plus marquée chez les femmes entre 2005 et 2006. La proportion des souches résistantes à la ciprofloxacine croît régulièrement chaque année, elle est très importante en 2006 (43 %).

Cette évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif était également observée lorsque l'analyse des tendances était réalisée avec les laboratoires participant activement depuis 10 ans. Elle pourrait être liée à l'augmentation importante de la résistance à la ciprofloxacine. En effet, l'utilisation de la ciprofloxacine en traitement probabiliste est à l'origine d'échecs thérapeutiques. La durée de l'infection ainsi prolongée contribue à la transmission des souches résistantes et à l'augmentation de l'incidence des gonococcies.

La hausse du nombre d'infections à gonocoque est très marquée chez les femmes, avec une augmentation d'un facteur 3 entre 2005 et 2006. Plus de la moitié des souches (13 %) qui n'ont pas été envoyées au CNR et n'ont donc pas pu être confirmées par culture ou par PCR, étaient d'origine féminine. Cette proportion élevée des gonocoques isolés chez la femme et dont le diagnostic n'a pas pu être confirmé soulève la question de la validité du diagnostic de gonococcie peu évidente chez la femme, dont l'infection est le plus souvent asymptomatique et chez qui les colonisations commensales peuvent être à l'origine de faux positif. Lorsque l'analyse était réalisée pour les souches envoyées au CNR et confirmées par culture ou PCR, le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire était stable entre 2005 et 2006 (données non publiées). Afin de pallier à cet écueil, les laboratoires ont été relancés en 2007 pour l'envoi systématique des souches de gonocoques isolés au CNR.

Les deux systèmes de surveillance, par les laboratoires du réseau Renago et les cliniciens des Ciddist, étaient caractérisés par une proportion élevée d'hommes encore plus accentuée dans le réseau des Ciddist. Ces résultats confortaient l'hypothèse d'une meilleure représentativité de la population générale du réseau Renago que celle des Ciddist. Les patients consultant dans les Ciddist se caractérisent par des fréquences élevées de prise de risque [1]. L'étude réalisée auprès des médecins du réseau Sentinelles et d'un échantillon de Ciddist en 2005 met en évidence l'association entre la pratique de comportements sexuels à risque et à la survenue des urétrites symptomatiques chez l'homme [5]. L'augmentation de la proportion des souches de gonocoque anales dans le réseau Renago pourrait être en partie expliquée par l'augmentation du nombre de recherche de localisation

Figure 3 Évolution de la résistance à la ciprofloxacine des souches de *Neisseria gonorrhoeae*, réseau de surveillance Renago, France, 1989-2006 / Figure 3 Trend of resistance to ciprofloxacin of *Neisseria Gonorrhoea* strains, RENAGO Surveillance Network, France, 1989-2006



anale des IST dans un contexte d'épidémie de lymphogranulomatose vénérienne rectale chez les homosexuels, particulièrement dans la région parisienne d'où provient la grande majorité des souches anales [1]. Dans notre étude, parmi les patients des Ciddist atteints d'une infection gonococcique, plus des deux tiers étaient homosexuels et pratiquement tous les patients séropositifs pour le VIH étaient des hommes homosexuels.

En France, la proportion des souches résistantes à la ciprofloxacine continue de croître chaque année comme dans d'autres pays européens, notamment au Royaume-Uni (21,7 % en 2005 vs 14,1 % en 2004) et aux Pays-Bas (26 % en 2005 vs 14,9 % en 2004) [6,7]. Cependant la France se situe parmi les pays où la proportion de résistance des gonocoques à la ciprofloxacine est la plus élevée. En France, cette croissance continue de la résistance à la ciprofloxacine est très marquée pour les souches rectales, indiquant une transmission des souches résistantes chez les homosexuels. Cependant, les souches rectales ne sont pas caractérisées par un clone spécifique. Cette augmentation persistante de la résistance à la ciprofloxacine est inquiétante. Elle suggère que les recommandations émises par l'Afssaps en 2005 concernant le traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées (<http://www.afssaps.sante.fr/>) ne sont pas appliquées par l'ensemble des médecins prescripteurs français. L'InVS et la DGS ont sollicité l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) pour une nouvelle campagne d'information à leur intention.

Conclusion

Les infections à gonocoque augmentent dans un contexte de recrudescence générale des IST touchant particulièrement les hommes. Cependant, l'accroissement d'un facteur trois des gonococcies

féminines suggère une accélération de la transmission au sein de la population hétérosexuelle. Les échecs thérapeutiques liés à l'utilisation de la ciprofloxacine pourraient expliquer cette tendance par l'augmentation de la transmission de souches résistantes et donc de l'incidence des gonococcies. Le suivi des résistances aux antibiotiques est une priorité pour permettre d'adapter les traitements et diminuer la diffusion des souches résistantes.

Remerciements

Nous remercions les laboratoires pour leur participation au réseau Renago et les cliniciens des Ciddist participant au recueil de données des infections à gonocoque : www.invs.sante.fr/display/?doc=beh/2008/05_06/index.htm

Références

- [1] Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France - 10 ans de surveillance, 1996-2005. Mars 2007.
- [2] Institut de veille sanitaire. Rapport Enquête Presse Gay 2004. Juin 2007 http://www.invs.sante.fr/publications/2007/epg_2004/epg_2004.pdf
- [3] Wayne, PA. Approved standard M100-38. Performances standards for antimicrobial susceptibility testing, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2007.
- [4] Herida M. Enquête nationale auprès des conseils généraux sur les infections à gonocoque diagnostiquées, France métropolitaine 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd. 2004; 15:60.
- [5] Valin N, Flahault A, Lassau F, Janier M, Massari V. Study of partner-related and situational risk factors for symptomatic male urethritis. Eur J Epidemiol. 2007; 22(11):799-804.
- [6] GRASP steering group. The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme. Annual report 2005. London: Health Protection Agency, 2005. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-gonorrhoea/publications/GRASP_2005_Annual_Report.pdf
- [7] Koedijk FD, Borgen K, van Loo IH, van de Laar MJ. Further increase of quinolone resistance of gonococci in the Netherlands and proposal for a new surveillance. Ned Tijdschr Geneesk. 2007; 151(2):142-3.