

## L'épidémiologie des infections à gonocoques en France, 1996 – 2005

A. Gally (1), M. Herida (1), E. Laurent(1), B. Basselier (1), P. Sednaoui (2), V. Goulet (1)

1 Institut de veille sanitaire

2 Centre national de référence des gonocoques

L'épidémiologie des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) a beaucoup évolué ces dernières années en France avec la résurgence de pathologies jusqu'alors peu fréquentes. Des données de surveillance sont indispensables pour connaître les tendances, identifier les groupes à risque et améliorer les politiques de prévention, le dépistage et la prise en charge.

Par ailleurs, l'intrication de l'infection à VIH et des autres IST en terme de mode de transmission, de mécanisme biologique et physiopathologique, semble être à l'origine d'une potentialisation de ces infections de mieux en mieux documentée (1). Ainsi, les IST semblent jouer un rôle facilitant la transmission sexuelle du VIH. Une conséquence directe, est que le traitement des IST, en complément du counselling et du traitement des partenaires, pourrait avoir un impact non négligeable sur la diminution de l'incidence des infections à VIH. Ainsi la dynamique de transmission des IST pourrait influencer celle des infections à VIH. Par ailleurs, les IST, ayant une incubation courte, fournissent un indicateur épidémiologique très réactif par rapport à l'évolution des comportements de prévention et de leurs éventuelles dégradations. Il apparaît ainsi opportun d'utiliser les IST comme indicateurs de l'évolution des comportements sexuels à risque et comme indicateurs indirects de la transmission du VIH et de considérer la problématique des IST globalement afin de poursuivre les efforts en matière de prévention.

En France, en dehors du VIH, aucune IST n'est à déclaration obligatoire depuis l'année 2000 et la surveillance des IST repose sur des réseaux de laboratoire ou de cliniciens volontaires. Le réseau Renago est pérenne depuis plusieurs années (1986). L'analyse des données de surveillance présentée ici permet de décrire l'épidémiologie récente des infections à gonocoques en France en termes de tendance temporelle et de groupes à risque.

### Méthodes

Instauré en 1986, le réseau Renago (Réseau National des gonocoques) repose sur un réseau de laboratoires de microbiologie volontaires répartis dans toute la France métropolitaine. L'objectif de ce réseau est d'estimer les tendances évolutives des gonocoques en France et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) à 6 classes d'antibiotiques.

Le fonctionnement détaillé du réseau a été déjà décrit (2) : chaque laboratoire participant envoie à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), une fiche épidémiologique mensuelle où sont notifiés le nombre de gonocoques isolés et des données épidémiologiques (sexe, âge, site de prélèvement, région du laboratoire). Comme le nombre de laboratoires varie chaque année, l'indicateur retenu pour suivre les tendances épidémiologiques est *le nombre moyen de gonocoques isolés par an par laboratoire actif (Ng/lab/an)*. Un laboratoire est considéré comme « actif » s'il a envoyé au moins 6 fiches mensuelles dans l'année.

Chaque souche isolée est envoyée à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques) où la sensibilité des souches de Ng à 6 antibiotiques (la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine, la ceftriaxone, le thiamphénicol et la spectinomycine) est testée. Les critères de définitions des résistances utilisés sont ceux du National Committee for Clinical Laboratory Standards (3).

### Résultats

#### Tendances épidémiologiques 1986-2005

La participation annuelle des laboratoires au réseau Renago est variable. Suite à l'intégration de nouveaux laboratoires en 1992, le nombre de laboratoires participant a triplé entre 1986 (N=83) et 1993 (N=237). Il s'est stabilisé autour de 200 entre 1993 et 2005 (min 195 en 1997 et max 243 en 2005). Près des deux tiers des laboratoires émanaient du secteur privé. La proportion des laboratoires participant activement (au moins 6 mois par an), entre 1996 et 2005, variait entre 87% (1998) et 99% (2004).

Suite à une baisse constante entre 1986 et 1995, le nombre de gonocoques isolé par an et par laboratoire augmente depuis 1996. En 2004/2005, 1 215 souches de gonocoques ont été isolées chez 1 079 hommes et 131 femmes, le sexe n'étant pas renseigné pour 5 souches. Le nombre moyen de gonocoques par laboratoire actif était de 2,5 Ng/lab/an (2,25 chez les hommes et 0,25 chez les femmes). Cet indicateur de surveillance est en nette hausse depuis 2003 (2,0 Ng/lab/ an) après deux années de tendance à la baisse en 2001 (1,5 Ng/lab/ an) et en 2002 (1,6 Ng/lab/ an) (Figure 1). Cette augmentation est également observée dans les 88 laboratoires qui participent au réseau depuis 10 ans (1996–2005). Ces laboratoires ont isolé 223 souches de gonocoques soit 2,5 NG/laboratoire 2005. L'indicateur a augmenté de 125% par rapport à 1996 pour ces 88 laboratoires. La tendance à la hausse des gonococcies concerne les deux sexes, et est cependant plus marquée chez les femmes (+ 160% vs +124%). Elle affecte l'ensemble des régions, mais elle est plus importante en IDF (+114% hors IDF vs +137% en IDF).

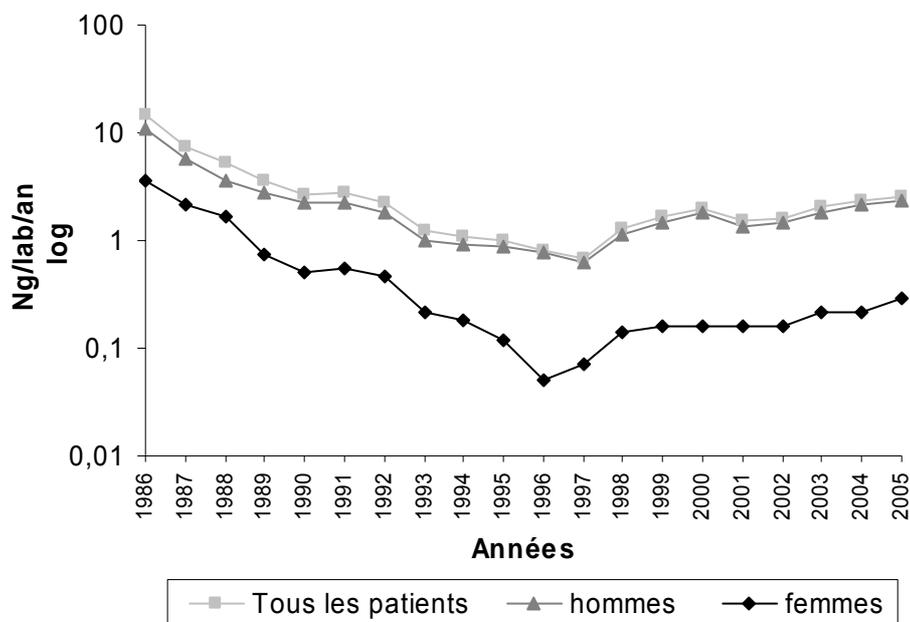


Figure 1 - Evolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif par an pour l'ensemble des patients, chez les hommes et chez les femmes. RENAGO 1986-2005

### Caractéristiques des patients 2004 -2005

Parmi les 1 099 patients pour lesquels l'information était disponible, l'âge médian des hommes (31 ans) est stable. Les femmes sont plus jeunes (âge médian 26 ans). La classe d'âges la plus affectée est celle des 21- 35 ans chez les hommes (63% des cas) et celle des 16-30 ans (69% des cas) chez les femmes. 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 (91%). Aucune souche anale n'a été isolée avant le début des années 90. La proportion des souches anales chez les hommes a progressivement augmenté, elle était de 8% entre 2000 et 2003 et augmentait à 11% en 2004/2005 (61 et 62 souches en 2004 et 2005 respectivement contre 30 souches en 2003 et 45 en 2001/2002).

### Analyse microbiologique des souches de gonocoque 2004-2005

Elle a porté sur 825 souches avec respectivement 319 isolats en 2004 et 506 en 2005 dont 44% provenaient de laboratoires situés en Ile-de-France. Les résultats microbiologiques ont été comparés à ceux des 3 années précédentes (1998-2000).

### Résistance à la pénicilline et à la tétracycline 2004-2005

Les pourcentages de résistance à la pénicilline et à la tétracycline ont augmenté au cours du temps. La proportion des souches résistantes à la pénicilline était de 16% contre 10,7% en 2001/2003 et 12,9% en 1998-2000. Parmi les souches résistantes, la proportion des souches PPGN était de 10% (5,3% en 2001/2003). La proportion des souches résistantes à la tétracycline a significativement augmenté, elle est passée de 24,9% en 2001/2003 à 44% en 2004/2005. L'ensemble des souches de Ng résistantes à la pénicilline ou à la tétracycline correspond à 45% du total des souches. Cette proportion est en augmentation par rapport à 2000/2003 (30%).

## Résistance à la ciprofloxacine

La proportion de souches avec sensibilité diminuée ou résistantes à la ciprofloxacine continuait d'augmenter en 2004/2005 (34%) comparativement aux périodes 1998/2000 (5,2%) et 2001/2003 (14,8%). Le taux de souches résistantes (CMI>1 mg/l) atteint 31% (Figure 2). Les patients infectés par des souches résistantes à la ciprofloxacine (n=256) ne sont pas significativement différents des patients infectés par des souches sensibles (n=545) pour ce qui concerne l'âge. La proportion des souches résistantes variaient selon le sexe (32% chez les hommes vs 22% chez les femmes) et la région (33% en Ile de France vs 29% hors IDF). Les souches anales étaient plus fréquemment résistantes à la ciprofloxacine (43%) que les souches urétrales (30%) ou les souches provenant du col de l'utérus (24%). Les souches résistantes à la ciprofloxacine sont significativement plus souvent résistantes à la pénicilline et à la tétracycline que les souches sensibles.

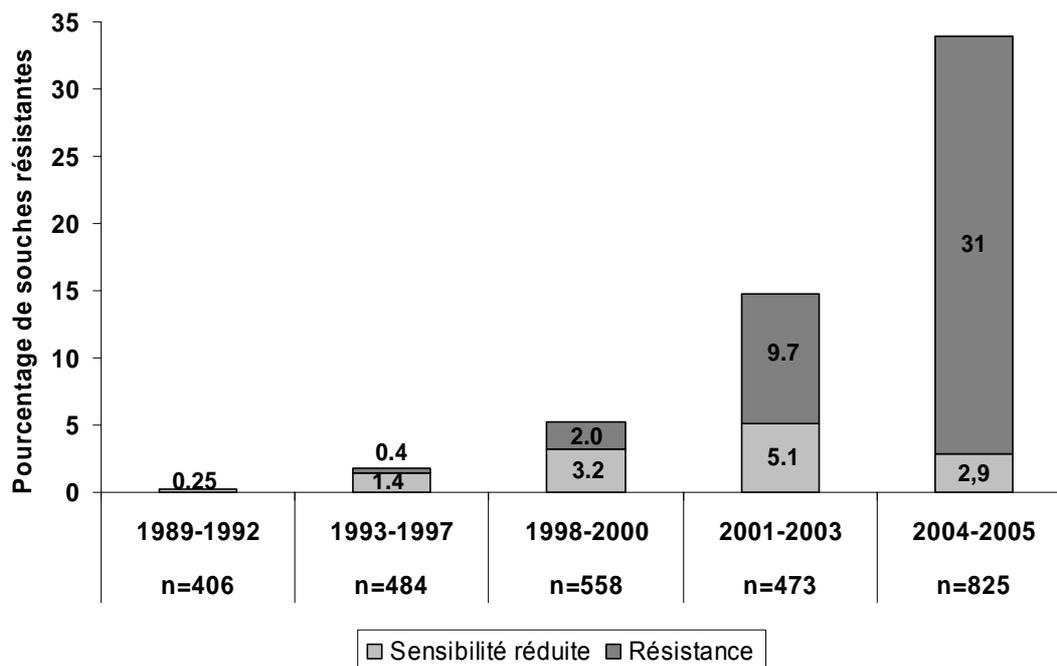


Figure 2 - Evolution de la résistance à la ciprofloxacine des souches de *Neisseria gonorrhoeae* dans le réseau RENAGO, France 1989-2005

## Résistance aux autres antibiotiques

Aucune résistance à la spectinomycine, au thiamphénicol et à la ceftriaxone n'a été objectivée dans le réseau et en particulier en 2004/2005. En revanche, l'évolution entre 2003 et 2005 des CMI de la ceftriaxone montre un glissement de ces CMI vers les seuils plus élevés en 2004 et 2005 (4 souches avec une CMI  $\geq 0,064$ ) se rapprochant du seuil 0.25 au-delà duquel une souche est dite résistante (Figure 3). Ces souches étaient majoritairement des souches multirésistantes à la tétracycline, la pénicilline et la ciprofloxacine avec une résistance de type chromosomique.

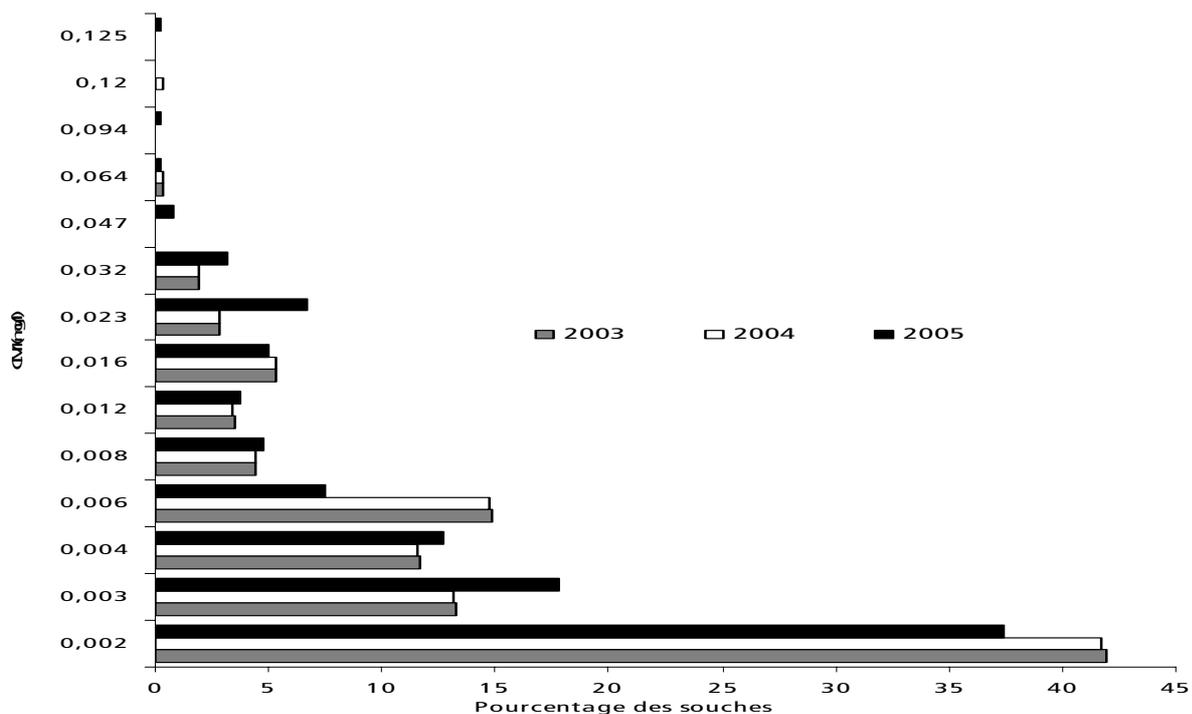


Figure 3 - Evolution du pourcentage des souches en fonction des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftriaxone vis-à-vis des souches de *Neisseria gonorrhoeae*, France 2003-2005.

## Discussion

Après une hausse continue de 1998 à 2000 (4), le nombre moyen de gonocoques isolés par an par laboratoire actif dans Renago a baissé en 2001 et est resté stable en 2002 (5). On constatait également sur la même période, une baisse du nombre des gonococcies diagnostiquées dans les dispensaires anti-vénériens de Paris et des grandes villes de province (6). En 2003, la tendance des infections à gonocoques est de nouveau à la hausse et se poursuit en 2004 et 2005, affectant les deux sexes. La même évolution des urétrites masculines est objectivée dans le réseau Sentinelle, basé sur les déclarations des médecins généralistes avec une baisse de 2000 à 2002 (82 cas /100 000 en 2000 ; 70/100 000 en 2002) suivie d'une hausse en 2003 (105 cas/100 000). Cependant en 2005, l'incidence des urétrites masculines est à nouveau à la baisse (65/100 000) (7).

D'incubation courte, souvent symptomatiques, les infections à gonocoques sont un bon marqueur de la dynamique des IST. La hausse observée entre 2003 et 2005 dans le réseau Renago, analogue à celle déjà observée entre 1998 et 2000, suggère là encore un relâchement des conduites de prévention. Des informations cliniques sur les patients atteints d'une infection à gonocoque sont indispensables pour mieux caractériser la population affectée. Une étude pilote de surveillance des infections à gonocoques auprès de cliniciens a été réalisée en 2004 et 2005. Elle a porté sur 158 cas de syphilis et 154 cas de gonococcies, mettait en évidence des patients plus jeunes et plus fréquemment hétérosexuels parmi les cas d'infection à gonocoque comparativement aux cas de syphilis. Les partenaires source étaient mieux identifiés par les cas d'infection à gonocoque, probablement en raison de la pathologie bruyante chez les hommes et d'une durée d'incubation courte. Les deux types de patients avaient des comportements à risque avec un nombre de partenaires élevé et des relations sexuelles non protégées. Les patients atteints de gonococcies connaissaient moins fréquemment (23%) leur statut sérologique vis-à-vis du VIH que les patients atteints de syphilis (10%), probablement en raison d'un dépistage moins fréquent. Lorsque le statut sérologique vis-à-vis du VIH était connu, les patients atteints de gonococcies étaient plus souvent séronégatifs (90% vs 58%).

L'augmentation importante des souches de Ng résistantes à la ciprofloxacine entre 2003 et 2005, à l'origine d'échecs thérapeutiques, est un facteur supplémentaire de transmission de cette infection. L'émergence des souches résistantes à la ciprofloxacine s'est confirmée dans de nombreux pays et constitue un réel problème de Santé Publique (8). En France, d'après les renseignements épidémiologiques disponibles dans le réseau Renago et les résultats du génotypage, il semblerait que cette résistance soit répartie sur tout le territoire et qu'elle n'affecte pas un groupe particulier de patients. Notamment, les souches rectales ne semblent pas caractérisées par un clone spécifique. Fin 2003, une alerte émanant de l'InVS auprès des pouvoirs publics a permis la mise en place d'un groupe d'experts qui a statué sur l'indication thérapeutique pour le traitement des gonococcies aiguës. Depuis juillet 2005, l'Afssaps recommande l'utilisation de la ceftriaxone ou la cefixime en remplacement de la ciprofloxacine pour le traitement des urétrites gonococciques en France ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)). Ces recommandations faites

par l'Afssaps doivent être largement diffusées auprès des professionnels de santé et appliquées. Aux Etats-Unis, la ciprofloxacine n'est plus recommandée dans les états de Hawaï et de Californie et pour le traitement des gonocoques chez les patients homosexuels masculins depuis 2004 (9).

L'augmentation de la proportion des souches multirésistantes à la tétracycline, la pénicilline et la ciprofloxacine en 2004/2005 fait craindre l'apparition de résistance à la ceftriaxone. La surveillance de la résistance doit demeurer très active car le glissement des CMI de la ceftriaxone vers des valeurs hautes indique que la sensibilité des souches à cet antibiotique risque de se dégrader dans les années à venir. Depuis 2006, le génotypage et le sérotypage des souches sont réalisés en routine. Ces nouvelles données permettront de mieux connaître l'épidémiologie des souches de gonocoques résistantes aux antibiotiques.

## **Conclusion – Recommandations**

La surveillance des infections à gonocoques s'inscrit au sein de la problématique des infections sexuellement transmissibles. Elle repose exclusivement sur un réseau de biologistes répartis sur le territoire national et est un assez bon reflet des infections survenant en population générale. Cependant, le nombre de cas déclarés par les laboratoires participant est très inférieur au nombre réel de diagnostics en France. Ce réseau de surveillance permet de dégager des tendances temporelles et de caractériser certaines populations. Des informations cliniques sont nécessaires pour mieux caractériser les populations atteintes. Ces informations sont essentielles pour guider les politiques de prévention et le dépistage des IST. La nouvelle organisation des structures publiques prenant en charge les IST assurée dorénavant par l'Etat, et la restructuration des DAV en Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST) devrait être un atout pour améliorer le système de surveillance des IST, notamment en augmentant le nombre de structures participantes. Par ailleurs, le diagnostic et le traitement précoces des IST devraient être pris en compte dans la stratégie globale de prévention de la transmission sexuelle du VIH. L'amélioration des indicateurs de surveillance des IST et de leur prise en charge nécessite l'implication et la participation active des professionnels de santé.

## Références

- (1) Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
- (2) Herida M, Sednaoui P, Goulet V. Gonorrhoea surveillance system in France: 1986-2000. *Sex Transm Dis* 2004;31:209-14.
- (3) Wayne PA. Approved standard M100-38. Performances standards for antimicrobial susceptibility testing. 2007.
- (4) Goulet V, Laurent E, Sednaoui P. Les gonococcies en France : données du réseau RENAGO. In: Institut de veille sanitaire. Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. Saint-Maurice: 2003.
- (5) Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Goulet V. Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : Les données du réseau national des gonocoques (RENAGO). *Bull Epidemiol Hebd* 2007;15:57-9.
- (6) Herida M. Enquête nationale auprès des conseils généraux sur les infections à gonocoque diagnostiquées, France métropolitaine 2001-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2004;15:60.
- (7) Bilan annuel du Réseau de surveillance sentinelle. <http://rhone-b3e.jussieu.fr/senti/php/doc/bilans/> 2003.
- (8) Dan M. The use of fluoroquinolones in gonorrhoea: the increasing problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2004;54:829-54.
- (9) Centers 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 gonorrhea treatment, 2004. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2004 30;53:335-8.