

Renago 2004 : gonococcies en hausse, progression importante de la résistance des souches à la ciprofloxacine

Magid Herida¹, Betty Basselier¹, Edith Laurent¹, Véronique Goulet¹, Patrice Sednaoui² et les biologistes du réseau Renago³

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ² Centre national de référence des infections à gonocoque, Paris

³ Liste des participants disponible sur www.invs.sante.fr/beh

INTRODUCTION

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. Les objectifs de ce réseau sont d'estimer les tendances évolutives des gonococcies en France d'une part et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) à 6 classes d'antibiotiques d'autre part.

MÉTHODES

Chaque laboratoire participant envoie à l'institut de veille sanitaire (InVS), une fiche épidémiologique mensuelle où sont notifiés le nombre de gonocoques isolés et certaines données épidémiologiques comme le sexe, l'âge du patient, le site de prélèvement ou la 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 six fiches mensuelles dans l'année.

Chaque souche isolée est envoyée à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques), où est étudiée la sensibilité des souches à six antibiotiques (pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, ceftriaxone, thiamphénicol et spectinomycine) par la méthode en E-test [1].

Afin de comparer les données françaises avec ceux de la littérature internationale, les critères d'interprétation des résistances sont ceux élaborés par le Comité national américain pour les critères de laboratoires (NCCLS) [2]. Pour la pénicilline et la tétracycline, six catégories de souches sont considérées (souches PPNG, TRNG, PP/TRNG, PenR, TetR et CMNRG). Les souches avec sensibilité diminuée à la ciprofloxacine ont une CMI comprise entre 0,125 et 0,5 mg/l. Les souches résistantes à la ciprofloxacine ont une CMI ≥ 1 mg/l. Concernant la ceftriaxone, les isolats présentant une CMI $\geq 0,5$ mg/l sont définis comme ayant une sensibilité diminuée à cet antibiotique. Les souches avec une CMI spectinomycine ≥ 128 mg/l sont définies comme résistantes à cet antibiotique. Les critères de résistance pour le thiamphénicol sont ceux retenus par la Société française de microbiologie [3], une souche avec une CMI > 16 mg/l est définie comme résistante au thiamphénicol

RÉSULTATS

Laboratoires participants

En 2004, 231 laboratoires de microbiologie (74 % privé ; 26 % public) ont participé au moins six mois au réseau Renago et sont donc considérés comme laboratoires actifs. Ils ont participé au réseau pendant 11,2 années en moyenne (1-19 ans). Parmi eux, 20 nouveaux laboratoires (33 % public ; 10 % en Ile-de-France) ont intégré le réseau Renago en 2004.

Toutes les régions sont représentées à l'exception de la Corse (figure 1).

Parmi ces laboratoires, 86 (37,2 %) n'ont isolé aucun gonocoque, 126 (54,5 %) ont isolé de 1 à 5 gonocoques et 11 (4,8 %) ont isolé entre 6 et 10 gonocoques. Seuls 8 laboratoires (3,5 %) ont isolé plus de 10 gonocoques en 2004.

Tendances épidémiologiques

En 2004, 550 souches de gonocoque ont été isolées dans les laboratoires participant dont 2 sont des gonococcies néonatales. Parmi les 548 souches isolées chez des adultes, 498 l'ont été chez des hommes et 50 chez des femmes.

Le nombre moyen de gonocoque isolé par laboratoire s'élève à 2,38 Ng/lab/an ; soit une hausse de 16 % par rapport à 2003, et une hausse de 48 % depuis 2002 (tableau 1). L'indicateur du réseau (2,5 Ng/lab/an) est légèrement supérieur dans les 20 nouveaux

Figure 1

Répartition régionale en nombre (%) des laboratoires, Renago 2004

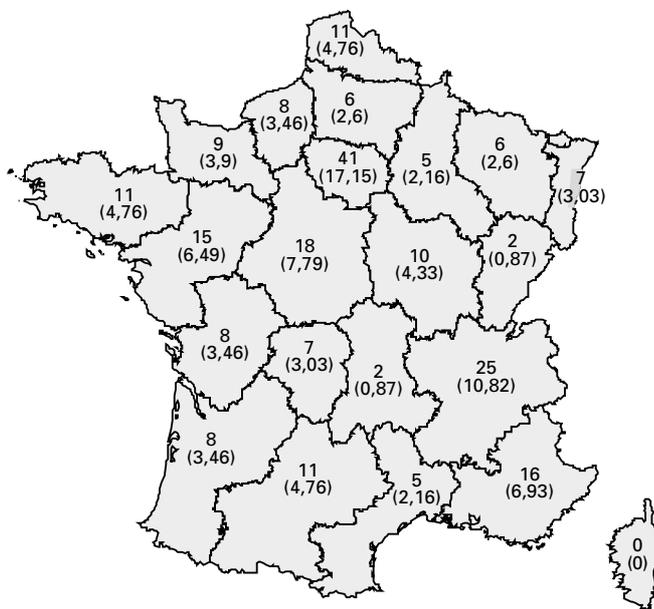


Tableau 1

Nombre de laboratoires actifs par an et nombre de souches de gonocoque isolées par an et par sexe, Renago, France métropolitaine, 2000-2004

	2000	2001	2002	2003	2004
Nombre de laboratoires actifs	208	210	195	203	231
Nombre total de gonocoques isolés chez les hommes	366	287	282	372	498
Nombre total de gonocoques isolés chez les femmes	31	35	31	45	50
Ng/lab/an chez les hommes	1,75	1,36	1,44	1,83	2,15
Ng/lab/an chez les femmes	0,15	0,17	0,16	0,22	0,22
Sex-ratio H/F	11,8	8,2	9,1	8,3	10,0

laboratoires recrutés en 2004. En excluant ces nouveaux laboratoires, l'indicateur global (2,36 Ng/lab/an) demeure cependant en hausse (+15 %) par rapport à 2003.

L'indicateur est à la hausse chez les hommes (2,15 Ng/lab/an ; + 17 %) (figure 2) et surtout en Ile-de-France (5,5 Ng/lab/an ; + 25 %) (figure 3). On observe une augmentation moindre dans les régions hors Ile-de-France (1,7 Ng/lab/an ; + 13 %) et une stabilité chez les femmes avec un indicateur identique à celui de 2003 (0,22 Ng/lab/an). Alors que le nombre de prélèvements effectués chez les femmes est 15 fois plus important que chez les hommes, le sex-ratio est de 10 hommes pour 1 femme.

Caractéristiques des patients

Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible, l'âge médian des hommes était de 31 ans (rang : 25-38), celui des femmes était de 25,5 ans (rang : 21-37). Chez les femmes, la quasi-totalité des souches (98 %) ont été isolées au niveau du col et 1 (2 %) dans une hémoculture. Chez les hommes, 434 (87 %) souches ont été isolées au niveau urétral, 61 (12 %) souches au niveau anal, 2 dans une hémoculture et 1 dans un liquide articulaire. La proportion de souches anales a significativement augmenté, de 8 % en 2000 à 12 % en 2004 (Chi2 de tendance $p = 0,03$). Chez les hommes, 155 souches ont été acquises en France, 13 à l'étranger dont 2 en Asie et 6 en Afrique.

Figure 2

Nombre de souches de gonocoque isolées par an et par laboratoire chez tous les patients et en fonction du sexe, Renago, 1986-2004

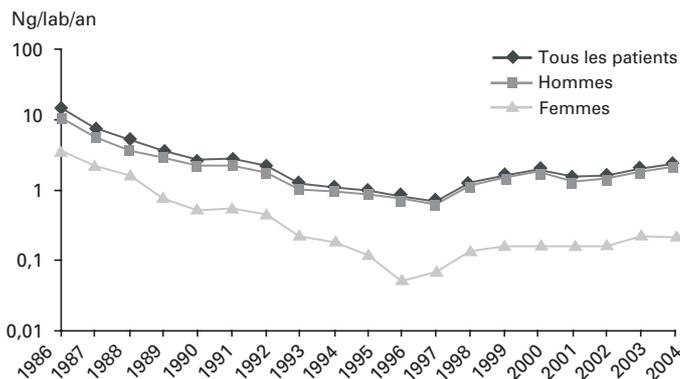
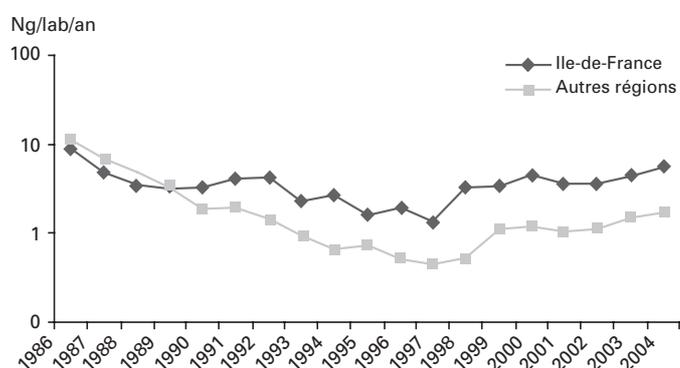


Figure 3

Nombre de souches de gonocoque isolées par an et par laboratoire en Ile-de-France et dans les autres régions, Renago, 1986-2004



Deux cas de gonococcies néo-natales ont été signalés au réseau en 2004. La première infection a été découverte à l'accouchement par l'isolement d'une souche de gonocoque dans le liquide d'aspiration gastrique. Cette souche était résistante à la tétracycline. L'autre infection a été diagnostiquée chez un bébé de 15 jours qui présentait une conjonctivite purulente bilatérale. La souche de gonocoque isolée était sensible à tous les antibiotiques. Les mères des nouveaux-nés étaient totalement asymptomatiques.

Analyse microbiologique des souches

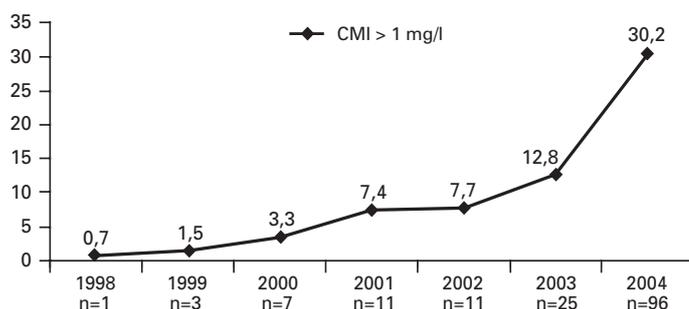
Parmi 550 souches isolées dans le réseau, 457 (83 %) ont été envoyées au CNR et 317 (69 %) ont été remises en culture.

Résistance à la ciprofloxacine (figure 4)

La proportion de souches de gonocoque dont la CMI est supérieure à 1 mg/l a significativement augmenté de 12,8 % en 2003 à 30,2 % en 2004 ($p < 10^{-4}$). Les souches résistantes ne sont pas significativement différentes des souches sensibles pour ce qui concerne la région du laboratoire (Ile-de-France versus autres régions), le sexe ou le site de prélèvement. En

Figure 4

Évolution des souches résistantes à la ciprofloxacine, Renago, 1998-2004



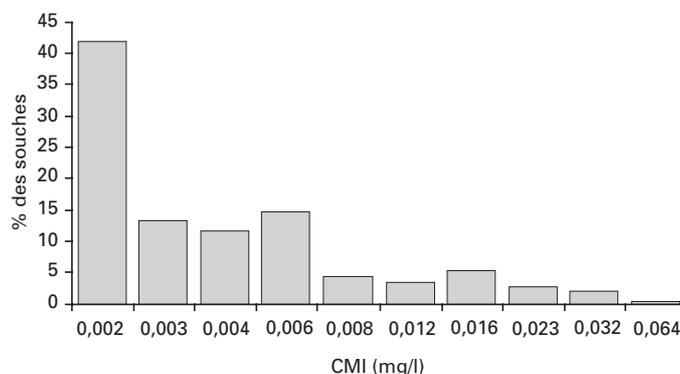
revanche, les souches résistantes à la ciprofloxacine sont plus souvent résistantes à la pénicilline et à la tétracycline.

Résistance à la ceftriaxone (figure 5)

Aucune souche ne présente de sensibilité diminuée à la ceftriaxone ($MIC > 125$ mg/l). Près de 82 % des souches ont une CMI inférieure ou égale à 0,006 mg/l. A l'inverse, 7 souches ont des CMI comprises entre 0,032 et 0,064 mg/l.

Figure 5

Distribution des CMI à la ceftriaxone parmi les souches de gonocoque, Renago, 2004



Résistance aux autres antibiotiques

Résistance à la pénicilline et à la tétracycline : l'analyse a porté sur 314 souches comparées aux 473 souches analysées durant les trois années précédentes (2001-2003). La proportion de souches résistantes à la pénicilline est de 9,2 % contre 10,7 % en 2001-2003 ($p = 0,45$). Les souches PPNG représentent 4,7 % des isolats. La proportion de souches résistantes à la tétracycline s'élève en 2004 à 29 % des souches, contre 24,9 % les trois années précédentes ($p = 0,41$). La proportion de souches présentant une résistance de type plasmidique à ces 2 antibiotiques a baissé de 16,2 % à 11,5 % ($p = 0,06$) alors que celle présentant une résistance de type chromosomique a significativement augmenté de 14,3 à 22,3 % ($p = 0,004$).

Résistance à la spectinomycine et au thiamphenicol : aucune souche n'est résistante à la spectinomycine. Concernant le thiamphenicol, 6 souches (1,9 %) présentent une sensibilité réduite vis-à-vis de cet antibiotique.

DISCUSSION

Avec 2,38 NG/lab/an, l'indicateur du réseau Renago est en augmentation depuis deux années consécutives [4], dépassant le niveau de la précédente recrudescence des gonococcies en 2000 (1,99 NG/lab/an) et retrouvant les valeurs observées au début des années 1990. Cette hausse n'est pas due à un biais de surveillance (recrutement de 20 nouveaux laboratoires) car elle persiste quand ces 20 nouveaux laboratoires sont exclus de l'analyse. Ces tendances épidémiologiques sont comparables à celles retrouvées dans les déclarations des urétrites masculines du réseau de surveillance Sentinelle. Après deux années de tendances à la baisse (2001-2002), la valeur ponctuelle de l'estimation du nombre de cas par 100 000 habitants est en hausse en 2003 et en 2004 [5].

Alors qu'en 2003, on observait une augmentation des infections chez les deux sexes, la hausse affecte uniquement les hommes en 2004 avec un sex-ratio de 10 hommes pour une femme. Au Royaume-Uni, on dénombre 1,3 hommes hétérosexuels pour 1 femme [6]. Aux Pays-Bas, le rapport est de 1,6 hommes hétérosexuels pour 1 femme [7]. L'orientation sexuelle n'est pas renseignée dans le réseau Renago. Chez les hommes, on peut exclure les souches anales ($n = 61$) et un certain nombre de souches urétrales isolées chez des patients homosexuels. La proportion de patients homosexuels masculins a été estimée à 38 % dans une étude effectuée auprès de 62 laboratoires privés du réseau Renago en 2004 (données personnelles InVS). Cette proportion appliquée aux souches urétrales isolées chez les hommes conduirait à une estimation du sex-ratio de 5,4 hommes hétérosexuels pour 1 femme, soit un sex-ratio 3 à 4 fois supérieur à ceux retrouvés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Il est donc très probable que le nombre de gonococcies

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://rhone.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.