

## Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques (Rénago)

Magid Herida<sup>1</sup>, Patrice Sednaoui<sup>2</sup>, Edith Laurent<sup>1</sup>, Véronique Goulet<sup>1</sup> et les biologistes du réseau Rénago

<sup>1</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, <sup>2</sup>Institut Alfred Fournier, Centre national de référence des gonocoques, Paris

### INTRODUCTION

Instauré en 1986, le réseau Rénago 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 gonococcies en France et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) à six classes d'antibiotiques. Les données de surveillance issues de Rénago en 2001 et 2002 sont présentées ici.

### MÉTHODES

La méthode a été décrite précédemment [1]. Pour mémoire, chaque laboratoire participant envoie à l'Institut de veille sanitaire 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 ensuite à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques), dans un milieu amies-charbon (TGV AER, Biorad). La souche est ensuite repiquée sur gélose chocolat enrichie en polyvitex et incubée pendant trois jours dans une atmosphère enrichie à 8 % CO<sub>2</sub>. Le CNR pratique, sur chaque souche, une identification bactériologique, une recherche de  $\beta$ -lactamase, un antibiogramme par diffusion sur gélose chocolat polyvitex pour 13 antibiotiques. Depuis 2001, l'étude de la concentration minimale inhibitrice (CMI) par la méthode de dilution en gélose a été abandonnée au profit de la méthode en E-test, plus simple et plus rapide. Les six antibiotiques testés sont la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine, la ceftriaxone, le thiamphénicol et la spectinomycine. Tous les résultats sont lus, interprétés et enregistrés par un système expert (Sirscan 2000, I2A). Les critères d'interprétation retenus sont ceux de la Société française de microbiologie (tableau 1).

### RÉSULTATS

#### Participation des laboratoires

Le nombre de laboratoires actifs dans le réseau était de 210 en 2001 et de 195 en 2002, se répartissant en 80 % de laboratoires privés et 20 % de laboratoires publics.

Tableau 1

Critères de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* pour les six antibiotiques testés selon la Société française de microbiologie, (CMI en mg/l)

Antibiotique	Sensible	Intermédiaire	Résistante
Penicilline*	≤ 0.06	> 0.06 - ≤ 1	> 1
Tétracycline	≤ 1	> 1 - ≤ 4	> 4
Spectinomycine	≤ 64		> 64
Thiamphenicol	≤ 4	> 4 - ≤ 16	> 16
Ciprofloxacine	≤ 0.06		> 0.06
Ceftriaxone	≤ 0.25	-	-

\* pour les souches non sécrétrices de  $\beta$ -lactamase

#### Tendances épidémiologiques

En 2001, 322 souches de gonocoques ont été isolées. Le nombre moyen de gonocoques par laboratoire actif s'élevait donc à 1,53 gonocoque/laboratoire actif (1,36 chez les hommes et 0,17 chez les femmes). En 2002, 313 souches de gonocoques ont été isolées. Le nombre de gonocoque isolé par an par laboratoire actif était de 1,60 (1,44 pour les hommes et 0,16 chez les femmes). Cet indicateur de surveillance est en baisse par rapport à 2000 (1,95 gonocoque/laboratoire actif). Cette tendance à la baisse concerne seulement les hommes. Le taux moyen de gonocoque isolé par laboratoire chez les femmes est resté stable depuis 1998 (tableau 2/ figure 1). La baisse a affecté l'ensemble des régions et était plus importante en Île-de-France (15 % entre 2000 et 2002) (figure 2).

Tableau 2

Nombre de souches gonocoques isolées par an et par laboratoire (Ng/lab/an) et par sexe, réseau Rénago, France métropolitaine, 2001-2002

	Rappel 2000	2001	2002
Nombre total de souches gonocoques isolées chez les hommes	366	287	282
Nombre total de souches de gonocoques isolées chez les femmes	31	35	31
Nombre de laboratoires actifs	208	210	195
Ng/lab/an chez les hommes	1,75	1,36	1,44
Ng/lab/an chez les femmes	0,15	0,17	0,16
Sex-ratio H/F	11,8	8,2	9,1

Figure 1

Évolution du nombre moyen de souches de gonocoques isolées par laboratoire actif par an pour l'ensemble des patients, chez les hommes et chez les femmes, réseau Rénago, France métropolitaine, 1986-2002

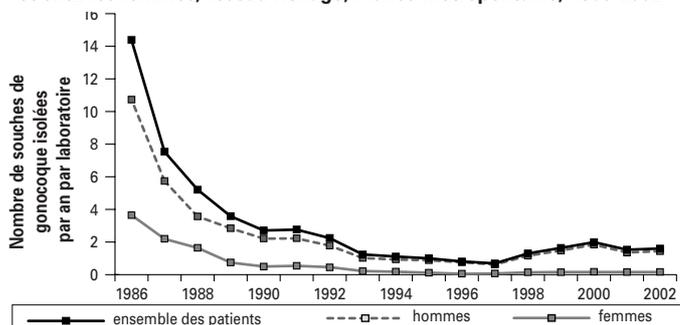
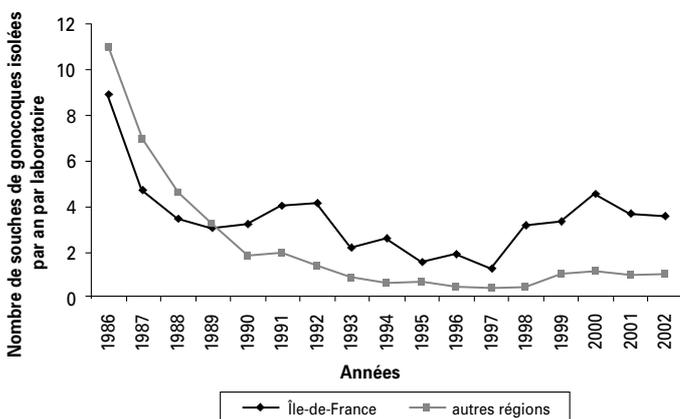


Figure 2

Évolution du nombre moyen de souches de gonocoques isolées par laboratoire actif par an en Île-de-France et dans les autres régions, réseau Rénago, France métropolitaine, 1986-2002



### Caractéristiques des patients en 2001 et 2002 (tableau 3)

Parmi les 635 patients pour lesquels l'information était disponible, l'âge médian des hommes était de 32 ans, celui des femmes de 29 ans. Les souches de gonocoques étaient majoritairement isolées au niveau de l'urètre chez l'homme et au niveau du col de l'utérus ou du vagin chez la femme. La proportion des souches isolées au niveau de l'anus chez les hommes est comparable à celle de 2000 (8 % contre 7 %).

Tableau 3

Caractéristiques des patients du réseau Rénago, France métropolitaine, 2001-2002

	Effectif renseigné (%)	Homme	Femme
<b>Sexe %</b>	635 (100)	89,6	10,4
<b>Âge médian (IQ25-IQ75)</b>	283 (88)	32 (26-38)	29 (21-44)
<b>Classe d'âge %</b>	539 (82)	n = 488	n = 51
<15 ans		0,2	1,8
15-19 ans		2,0	17,7
20-24 ans		17,4	35,4
25-29 ans		20,5	5,9
30-34 ans		21,2	9,8
35-39 ans		16,8	13,7
40-44 ans		9,0	4,0
≥ 45 ans		12,9	11,7
<b>Structure consultée %</b>	635 (100)		
Structure privée		62,4	54,5
Structure publique		20,0	40,0

### Analyse microbiologique

Elle a porté sur 278 souches (149 en 2001, 129 en 2002) dont près des deux-tiers provenaient de laboratoires situés en Île-de-France. Les résultats microbiologiques 2001-2002 ont été comparés à ceux des trois années précédentes (1998-2000) qui correspondent à la période d'augmentation des infections à gonocoque dans le réseau Rénago (tableau 4).

### Résistance à la ciprofloxacine (tableau 4)

Un total de 21 (7,6 %) souches résistantes à la ciprofloxacine avaient une CMI > 1 mg/l selon les recommandations internationales. Selon la Société française de microbiologie (seuil < 0,06 mg/l) le taux de souches résistantes à la ciprofloxacine était de 16,9 (47 souches) en 2001-2002 contre 5,9 % sur la période 1998-2000. Ces 47 souches résistantes à la ciprofloxacine n'étaient pas significativement différentes des souches sensibles pour ce qui concerne l'âge des patients, la région d'isolement ou le site de prélèvement. Par contre, les souches résistantes à la ciprofloxacine étaient significativement ( $p = 10^{-4}$ ) plus résistantes à la pénicilline et à la tétracycline que les souches sensibles.

Tableau 4

Sensibilité à six antibiotiques des souches de *Neisseria gonorrhoeae* isolées dans le réseau Rénago, 1998-2000 et 2001-2002

Nombre d'isolats	1998-2000			2001-2002		
	Sensible (%)	Intermédiaire (%)	Résistant (%)	Sensible (%)	Intermédiaire (%)	Résistant (%)
Pénicilline	24,2	62,7	13,1 dont PPGN 7,3 RC* 5,8	17,3	73,0	10,4 dont PPGN 9,7 RC* 0,7
Tétracycline	71,0	18,6	10,4	70,9	16,5	12,6
Ciprofloxacine	94,1		5,9	83,1		16,9
Thiamphenicol	96,4	3,4	0,2	99,2	0,4	0,4
Ceftriaxone	100			100		
Spectinomycine	100			100		

\* RC : résistance chromosomique (PPGN négative et CMI > 1 mg/l)

### Résistance à la pénicilline et à la tétracycline

Le taux de résistance à la pénicilline des souches étudiées était de 10,4 % dont 9,7 % sont des souches PPGN (souche de *N.gonorrhoeae* sécrétrice de  $\beta$  lactamase). Ce taux est inférieur aux taux observés en 1998-2000 (13,1 %). La résistance des souches de gonocoques à la tétracycline s'élevait à 12,6 % soit 35 souches. Ce taux était de 10,4 % en 1998-2000.

### Résistance aux autres antibiotiques

Aucune résistance à la ceftriaxone et à la spectinomycine n'a été objectivée. Pour le thiamphénicol, une seule souche avait une sensibilité intermédiaire à cet antibiotique.

### DISCUSSION

Après une hausse continue de 1998 à 2000 [3], le nombre moyen de gonocoque isolé par an par laboratoire actif dans Rénago a baissé en 2001 et est resté stable en 2002. Cette baisse est objectivée surtout chez les hommes. La tendance à la baisse des urétries dans le réseau Sentinelle, basé sur les déclarations des médecins généralistes, est également observée depuis l'année 2000 (82 cas /100 000 en 2000, 75/100 000 en 2001, 70/100 000 en 2002) [4]. On constate également, une baisse du nombre des gonococcies diagnostiquées dans les dispensaires anti-vénériens de Paris et des grandes villes de province (voir article qui suit dans ce même numéro). A l'inverse, la syphilis

surveillée dans les dispensaires anti-vénéériens est en hausse depuis 2000, (47 cas en 2000, 401 cas en 2002) essentiellement chez les homosexuels et en Île-de-France [5]. Ces tendances évolutives se retrouvent aussi aux Etats-Unis, où l'incidence des gonococcies stable depuis 1998, baisse en 2002 [6] alors que celle de la syphilis a augmenté de 9,1 % entre 2001 et 2002, essentiellement chez les homosexuels [7]. A l'inverse, au Royaume-Uni, les gonococcies et la syphilis sont toutes les deux en augmentation. Cependant, comme en France et aux Etats-Unis, la syphilis affecte essentiellement les homosexuels (+75 % entre 2001 et 2002) [8].

Les tendances évolutives de la syphilis et des infections à gonocoque apparaissent donc en France divergentes avec une stabilité des infections à gonocoque et une hausse constante des cas de syphilis. Les systèmes de surveillance de ces infections sexuellement transmissibles (IST) étant très différents en France, il est difficile de fournir des explications certaines. On peut cependant émettre certaines hypothèses.

Le système de surveillance de la syphilis étant récent, on peut penser que les premières années de surveillance amènent une notification plus importante des cas. Cependant, l'augmentation des traitements de benzathine-penicilline (extencilline) suggère que cette tendance est réelle. On peut également évoquer la sous déclaration des cas de gonococcies. Cependant, les données issues du réseau Sentinelle sur les urétrites évoquent aussi une tendance à la baisse en 2001-2002.

La syphilis touche essentiellement les homosexuels. L'orientation sexuelle n'est pas précisée dans les données de Rénago. Si l'on s'intéresse aux souches de gonocoques isolées au niveau anal chez l'homme (marqueur de contamination homosexuelle), on constate une stabilité depuis 2000 (7 % versus 8 %) alors que cette proportion des souches isolées au niveau anal avait augmenté entre 1998 et 2000. Les données du « Baromètre gay » des années 2000 et 2002<sup>1</sup> (données InVS non publiées), basées sur des déclarations de personnes homosexuelles confirment une augmentation de la syphilis (3,6 % des patients interrogées en 2002 contre 1 % en 2000) et une diminution des infections à gonocoque sur la même période (10,4 % vs 7,5 %). Les tendances épidémiologiques de ces deux IST au sein d'une même communauté suggèrent des modes de transmission différents. Certains auteurs ont évoqué l'hypothèse d'un risque de transmission du tréponème supérieur à celui du gonocoque lors des rapports oraux [9].

Au-delà de ces hypothèses, l'évolution des prochaines années permettra de confirmer ou d'infirmer ces tendances divergentes. Afin de mieux surveiller et comparer ces deux IST, il serait souhaitable, cependant, de mettre en place un réseau de surveillance commun.

Au niveau de la surveillance microbiologique, le taux de résistance à la ciprofloxacine a substantiellement augmenté depuis deux ans en France pour atteindre 16 % des souches testées (soit 47 souches). Cette augmentation n'est pas en rapport avec la nouvelle méthode de mesure des CMI (E-test). Dans une étude américaine [10] portant sur cent isolats de gonocoque, la comparaison des CMI calculées par E-test et par la méthode de référence montre que 92 à 99 % des CMI calculées en E-test concordaient avec celles calculées par la méthode de référence. La classification des souches en fonction des CMI calculées était exacte dans 100 % des cas pour la ciprofloxacine.

Même si le nombre absolu des souches résistantes est faible (n = 47), il convient de surveiller attentivement la diffusion des souches résistantes à la ciprofloxacine que l'on retrouve aussi au Royaume-Uni (5,7 % en 2001, 9,8 % en 2002) [6] ou aux Etats-Unis (2,2 % en 2001, 3,7 % en 2002) [5] avec de fortes disparités entre états, la Californie et Hawaï affichant des taux de résistance supérieurs à 10 %. La comparaison avec les autres pays doit être cependant prudente, car les critères d'interprétation de résistance ne sont pas identiques. Les pays

anglo-saxons retiennent, en effet, comme critère de résistance les CMI supérieures à 1 mg/l. La classification intermédiaire (sensibilité diminuée à la ciprofloxacine) correspond à des CMI comprises entre 0,125 et 0,5 mg/l [11]. Cette catégorie n'a pas été retenue dans les critères de la Société française de microbiologie. Si l'on s'intéresse uniquement aux souches de Ng isolées dans le réseau Rénago et dont la CMI est supérieure à 1 mg/l, on retrouverait alors un pourcentage de souches résistantes à la ciprofloxacine à 7,6 % (21 souches). Ce chiffre, plus proche des taux retrouvés au Royaume-Uni, est supérieur au taux critique (5 %) retenu par l'OMS pour limiter l'utilisation d'un antibiotique [12].

Le réseau Rénago n'étant pas représentatif de l'ensemble des laboratoires de France, il est difficile d'extrapoler ce taux de résistance à l'ensemble des souches de Ng circulant en France. Cependant, il convient de renforcer la surveillance de la résistance des souches de Ng à la ciprofloxacine. Des enquêtes ponctuelles, en particulier en Île-de-France, seraient nécessaires sur le plan épidémiologique pour décrire les caractéristiques des patients atteints de telles souches (groupes de transmission ATCD de gonococcies, prise précédente de ciprofloxacine, acquisition de l'infection à l'étranger...).

Ces études permettraient également de préciser le profil d'antibio-résistance des souches de Ng circulant et d'adapter les recommandations thérapeutiques. Enfin, à l'heure de l'harmonisation européenne voire mondiale des pratiques médicales, il serait bon de réfléchir à l'harmonisation des critères français de classification de résistance des souches de Ng en particulier pour la ciprofloxacine avec ceux de la communauté internationale.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient chaleureusement les laboratoires du réseau Rénago pour leur participation. La liste complète des laboratoires est disponible sur le BEH en ligne : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

## RÉFÉRENCES

- [1] Bouillant C, Sednaoui P, Laurent E, Alonso JM, Goulet V. Surveillance des infections à *Neisseria gonorrhoeae* par un réseau de laboratoires (1995). BEH 1997; 31:141-2.
- [2] Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Janvier 2003.
- [3] Goulet V, Laurent E, Sednaoui P. Les gonococcies en France : données du réseau Rénago. Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice, Janvier 2003.
- [4] <http://www.rhone.b3ejussieu.fr/senti/php/doc/bilans>
- [5] Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France 2000-2002. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice, Octobre 2003.
- [6] Center for Diseases Control. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2002 Supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP). Annual report 2002 Atlanta. Public Health Service, 2003 (<http://www.cdc.gov/std/GISP2002/default.htm>)
- [7] Center for Diseases Control. Primary and secondary syphilis. MMWR 2003; 52(46):1117-20.
- [8] Communicable Disease Surveillance Centre. HIV and other sexually transmitted infections in the United Kingdom 2002. Health Protection Agency. London 2003. ([http://www.hpa.org.uk/infections/topic\\_az/hiv\\_and\\_sti/hiv.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topic_az/hiv_and_sti/hiv.htm))
- [9] Hamers FF, Peterman TA, Zaidi AA, Ransom RL, Wroten JE, Witte JJ. Syphilis and gonorrhoea in Miami: Similar clustering, different trends. Am J Public Health 1995; 85:1104-8.
- [10] Biedenbach DJ, Jones RN. Comparative assessment of E test for testing susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin, tetracycline, ceftriaxone, cefotaxime, and ciprofloxacin : investigation using 510(k) review criteria, recommended by the Food and Drug administration. J Clin Microbiol. 1996; 34(12):3214-7.
- [11] 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.
- [12] <http://www.who.int/csr/drugresist/>

<sup>1</sup> Questionnaire distribué à Paris. 2 026 et 2 896 répondants en 2000 et 2002 respectivement.