

Numéro thématique - Infections sexuellement transmissibles : il faut poursuivre la surveillance et la prévention

Special issue - Sexually transmitted infections: surveillance and prevention must be maintained

p.293 **Éditorial / Editorial**

p.294 **Sommaire détaillé / Table of contents**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue* : Anne Gallay et Alice Bouyssou, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France et, pour le comité de rédaction : Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des armées, Saint-Mandé, France et Bruno Morel, Agence régionale de santé Rhône-Alpes, Lyon, France

Éditorial / Editorial

Pr Michel Janier

Président de la Section MST de la Société Française de Dermatologie

Depuis les débuts de mon internat de dermatologie dans les années 1980, à l'aube de l'ère du sida, je n'ai cessé d'entendre que les maladies/infections sexuellement transmissibles (MST/IST) étaient en recrudescence. Force est cependant de reconnaître que, si l'on compare les chiffres actuels de syphilis et de gonococcie à ceux observés jusqu'en 1980, on est bien en deçà, et fort heureusement.

Que s'est-il passé ? Faut-il se réjouir ? Entre temps, le sida est arrivé, et la fin des années 1990 a vu dans tous les pays développés une quasi-disparition de la syphilis et de la gonococcie. Ces résultats impressionnants étaient moins dus au succès des campagnes de prévention qu'à l'adoption de comportements liés à la simple peur de mourir du sida. Mais ces deux maladies ont ré-augmenté, alors même que la France supprimait la déclaration obligatoire des quatre maladies vénériennes classiques (syphilis, gonococcie, maladie de Nicolas-Favre, chancre mou). En 2000, une épidémie de syphilis a touché la communauté homosexuelle des grandes villes des pays riches. Avec un peu de retard, une recrudescence de la gonococcie a suivi. D'une population homosexuelle à très haut risque, fréquemment séropositive, l'épidémie de syphilis a progressivement atteint les homosexuels séronégatifs. Sa pénétration dans la population générale hétérosexuelle reste très faible. Cette épidémie de syphilis doit nous rappeler à des sentiments d'humilité car la syphilis a tous les caractères d'une maladie facile à éradiquer : plutôt simple à diagnostiquer (sérologie) et à traiter (une seule injection de benzathine benzylpénicilline G pour la syphilis précoce), à un coût minime. Reprise de comportements à risque et transmission facile par le sexe oral expliquent cette épidémie.

On pourrait tenir des propos assez proches sur les gonococcies, qui se transmettent très facilement par le sexe oral et sont en recrudescence non seulement dans la communauté homosexuelle masculine mais également chez de jeunes hétérosexuels. Les techniques de dépistage du gonocoque ont fait récemment, des progrès considérables avec les tests d'amplification des acides nucléiques bientôt à la nomenclature, permettant de dépister des gonococcies silencieuses chez des femmes et des homosexuels masculins. De plus, *Neisseria gonorrhoeae* accumule les résistances aux antibiotiques. Après avoir développé des résistances aux fluoroquinolones, le gonocoque est en train d'acquérir des résistances aux céphalosporines de troisième génération. Actuellement, une vigilance s'impose, avec la nécessité pour tout médecin de faire un prélèvement bactériologique en cas d'urétrite, et de ne plus traiter à l'aveugle.

Syphilis et gonococcie, à incubation courte, sont des maladies sentinelles, constituant un véritable observatoire de la sexualité des populations. Leur surveillance est donc particulièrement importante. C'est ce qui est réalisé dans le réseau RésIST (A. Bouyssou *et coll.* p. 295, E. Nguyen *et coll.* p. 301 et C. Rousseau *et coll.* p. 304 de ce numéro).

La troisième MST/IST bactérienne en recrudescence actuellement est la lymphogranulomatose vénérienne (LGV), qui avait disparu au milieu des années 1980. Elle a réapparu en 2003 à Rotterdam dans la communauté homosexuelle et a diffusé depuis dans le monde entier. Il s'agit de l'émergence d'une souche très particulière, souche L2b responsable essentiellement d'anorectite qui, pour l'instant, est cantonnée à une population homosexuelle (M. Clerc *et coll.*, p. 310).

Pour ce qui est des MST/IST endémiques dans la population, elles ne sont pas soumises à des fluctuations à cycle rapide et sont bien installées dans tous les pays. Il s'agit des infections urogénitales basses à *Chlamydia trachomatis* (Ct), des infections à papillomavirus humain (PVH) et de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Ces infections ont pour points communs d'être le plus souvent asymptomatiques et potentiellement très graves : stérilité pour Ct, cancers malpighiens pour les PVH et cancers du foie pour le VHB.

Concernant les infections à Ct, leur prévalence chez les jeunes femmes en France est de l'ordre de 3%, voire supérieure à 10% dans les centres de dépistage (V. Goulet *et coll.*, p. 316). Le dépistage est facile et le traitement aisé (doxycycline ou azithromycine). Il serait souhaitable d'inscrire ce dépistage dans les priorités de santé publique et de le rendre gratuit.

Le dépistage des infections à PVH est basé sur les frottis du col, dont la pratique a une efficacité remarquable sur la baisse de l'incidence de ces cancers. Le dépistage par génotypage est plus compliqué et n'est pas consensuel. Dans l'étude du Centre national de référence (CNR) des PVH de l'Institut Pasteur (I. Heard *et coll.*, p. 314), la prévalence de l'infection cervicale par PVH était de 24%, dont une grande partie de virus oncogènes. Même si la grande majorité de ces infections vont guérir spontanément, la vaccination est d'un intérêt majeur pour la prévention à la fois des cancers épithéliaux et des condylomes.

Enfin, pour ce qui est de l'infection par le VHB, on estime à plus de 2 400 nouveaux cas par an le nombre d'hépatites B en France (D. Antona *et coll.*, p. 307). Les auteurs, à juste titre, insistent sur la nécessité impérieuse d'augmenter la couverture vaccinale de la population française.

La connaissance et la prise en charge des MST/IST ont connu ces dernières années en France des progrès certains : réorganisation des structures de prise en charge, création des CNR, développement des surveillances par l'Institut de veille sanitaire. La section MST de la Société Française de Dermatologie est au cœur du dispositif : enseignement universitaire de la dermato-vénérologie, édition des recommandations thérapeutiques et pilotage d'études nationales. Au moment où l'infection VIH semble mieux contrôlée et à l'aube de l'utilisation de traitements prophylactiques anti-rétroviraux pré-exposition sexuelle, il importe de ne pas baisser la garde sur les MST/IST, l'éternel recommencement.

Sommaire détaillé / Table of contents

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES : IL FAUT POURSUIVRE LA SURVEILLANCE ET LA PRÉVENTION *SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS: SURVEILLANCE AND PREVENTION MUST BE MAINTAINED*

- p.295 **La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009**
Syphilis in France: Analysis of ten years surveillance data, 2000-2009
-
- p.298 **La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007)**
Is congenital syphilis increasing in France? Results from a survey based on hospital records (2005-2007)
-
- p.301 **Progression importante des infections à gonocoques en France : données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009**
Significant increase of Neisseria gonorrhoeae infections in France: data from the RENAGO and RESIST networks as of 31 December 2009
-
- p.304 **Régionalisation de la surveillance de la syphilis et d'autres IST : principes et premiers résultats en Languedoc-Roussillon (France), 2009**
Regionalization of syphilis and other sexually transmitted infections surveillance: principles and preliminary results in Languedoc-Roussillon (France), 2009
-
- p.307 **L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible**
Hepatitis B virus infection: a sexually transmitted infection
-
- p.310 **Évolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à *Chlamydia trachomatis* à souches non L en France, 2002- 2009**
Trends of rectal lymphogranuloma venereum and rectal infection with non LGV Chlamydia trachomatis strains in France, 2002- 2009
-
- p.314 **Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009**
Distribution of human papillomavirus types in women with normal cervical cytology in France in 2009
-
- p.316 **Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla (2007-2009)**
Increase of Chlamydia trachomatis diagnoses and screening in France: analysis of RENACHLA data (2007-2009)
-

La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009

Alice Bouyssou (a.bouyssou@invs.sante.fr)¹, Michel Janier², Nicolas Dupin³, Isabelle Alcaraz⁴, Chantal Vernay-Vaïsse⁵, Betty Basselier¹, Nathalie Spenatto⁶, Philippe Dhotte⁷, Fabienne Castano⁸, Caroline Semaille¹, Anne Gallay¹

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2/ Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France 3/ Hôpital Tarnier-Cochin, AP-HP, Paris, France 4/ Centre hospitalier Gustave Dron, Tourcoing, France 5/ Conseil général, Marseille, France 6/ Hôpital La Grave, Toulouse, France 7/ Centre médico-social du Figuier, Paris, France 8/ Institut Alfred Fournier, Paris, France

Résumé / Abstract

Contexte – Suite à la recrudescence de la syphilis en France en 2000, un système de surveillance a été mis en place. Les données recueillies sur 10 ans permettent de décrire les tendances et l'évolution des caractéristiques des patients.

Méthodes – Le système de surveillance repose sur la participation volontaire de cliniciens. La définition de cas clinique et biologique inclut les syphilis précoces (<1 an).

Résultats – Entre 2000 et 2009, 4 022 cas de syphilis précoces ont été notifiés. Sur cette même période, le nombre de sites participants a augmenté. Le nombre de cas a augmenté en 2007, puis diminué ces deux dernières années ; ces tendances sont confirmées dans les sites à participation constante. Globalement, le profil des personnes atteintes de syphilis a peu évolué. Sont constatés : une majorité (83%) d'hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ; une baisse de 53% à 41% de la prévalence du VIH ; et une augmentation récente des syphilis déclarées au stade latent. La proportion de femmes était de 5% ; 15% d'entre elles ont consulté en cours de grossesse.

Conclusion – Le nombre de cas de syphilis a baissé ces deux dernières années. Il pourrait s'agir d'une baisse soit de l'incidence, soit liée aux limites du système de surveillance ou à un retard au diagnostic. Les campagnes d'information sur les risques de transmission des IST, dont la syphilis congénitale, demeurent souhaitables.

Syphilis in France: Analysis of ten years surveillance data, 2000-2009

Background – In France, after an outbreak of syphilis in 2000, a surveillance system was set up. Ten years data were analysed in order to describe trends and patients characteristics evolution.

Methods – The surveillance system of syphilis is based on the voluntary participation of clinicians. Case definitions include clinical and biological criteria for early syphilis (<1 year).

Results – Between 2000 and 2009, 4,022 cases of early syphilis were notified. During this period, the number of participating settings has increased. After an increase in 2007, the number of syphilis cases decreased for the last two years; these trends are confirmed within settings with continuous participation.

Overall, the profile of syphilis patients was similar: most were men who have sex with men (83%), HIV prevalence decreased from 53% to 41%, and notification of latent syphilis increased recently. The proportion of women was 5%, but 15% consulted during pregnancy.

Conclusion – During these last 2 years, the number of syphilis cases decreased; it could be an incidence decrease, but it might be also due to the surveillance system limits or late diagnosis. The need for campaigns on IST transmission risks, including congenital syphilis, remains.

Mots clés / Key words

Syphilis, surveillance, infection sexuellement transmissible, VIH, homosexuel masculin, syphilis congénitale / Syphilis, surveillance, sexually transmitted infection, HIV, men having sex with men, congenital syphilis

Introduction

La réapparition d'infections sexuellement transmissibles (IST) comme la syphilis et la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) a marqué le début du XXI^{ème} siècle dans les pays occidentaux. Cette tendance a été contemporaine de l'augmentation des comportements sexuels à risque et de la diffusion des traitements antirétroviraux. La population des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) était particulièrement concernée, et les co-infections avec le VIH fréquentes.

En France, la résurgence de la syphilis précoce a été décrite à Paris en fin d'année 2000. Elle a nécessité la mise en place d'un nouveau système de surveillance [1]. L'objectif de cet article est de présenter les données de surveillance recueillies depuis 10 ans. Sont décrites les tendances et l'évolution des caractéristiques des personnes avec un diagnostic de syphilis précoce.

Méthodes

La surveillance de la syphilis, mise en place en 2000, repose sur la participation volontaire des cliniciens des Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmis-

sibles (Ciddist), de consultations hospitalières, de cabinets de médecine libérale. Après avoir recueilli le consentement écrit du patient, le clinicien renseigne des données cliniques, biologiques et comportementales. Il propose un auto-questionnaire comportemental au patient [2]. La surveillance repose sur une définition de cas de syphilis précoce de moins d'un an (primaire avec chancre, secondaire avec éruption, adénopathies, et autres signes, et latente précoce sans signes cliniques). Sont exclus les autres cas de syphilis (latente tardive, tertiaire, congénitale, etc.). L'orientation sexuelle est établie à partir des données comportementales, en fonction du sexe des partenaires.

La période analysée a été décomposée en fonction du développement du réseau de surveillance : la phase de mise en place de la surveillance entre 2000 et 2002, la phase de stabilité du nombre de sites participants entre 2003 et 2006, et une troisième phase marquée par l'augmentation du nombre de sites participants depuis 2007. L'augmentation récente des sites participants fait suite à l'incitation active à la participation à la surveillance, réalisée auprès des Ciddist (créés en 2007), et à la régionalisation progressive de la surveillance des IST

s'appuyant sur les cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire). En 2009, le réseau de surveillance, qui intègre également la surveillance des infections à gonocoque, a pris l'appellation de « RésIST » (réseau de surveillance des IST).

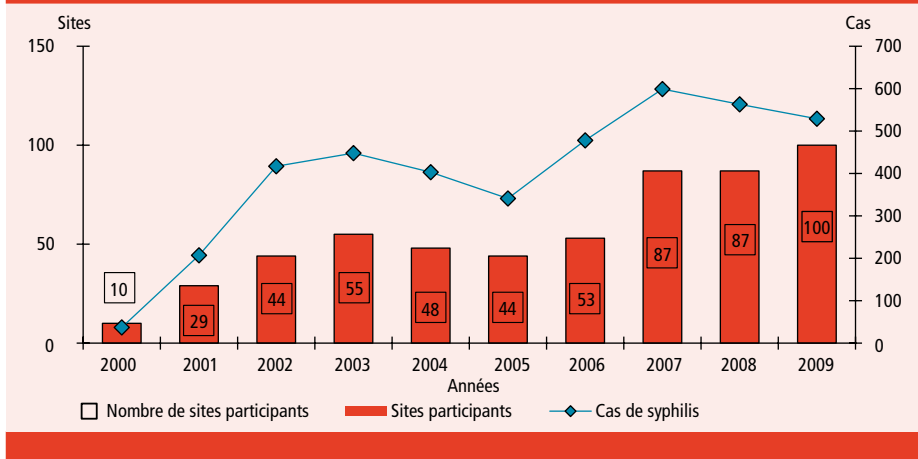
Résultats

Évolution du nombre de cas

Entre 2000 et 2009, 4 022 cas de syphilis précoce ont été déclarés dans le cadre du réseau de surveillance. L'évolution du nombre de cas était marquée par plusieurs phases : une augmentation rapide entre 2000 et 2002, une stabilité relative entre 2003 et 2006, et une augmentation marquée en 2007 suivie d'une baisse de 12% entre 2007 et 2009 (figure 1). Au cours des trois dernières années, le nombre annuel de cas était supérieur à 500. Dans le même temps, le nombre de sites participants a augmenté par paliers, avec 10 centres en 2000, autour de 50 entre 2003 et 2006, pour atteindre, en 2009, 100 sites répartis sur 47 départements métropolitains et deux départements ultramarins.

Les tendances différaient selon la région. En Île-de-France étaient observées une augmentation rapide du nombre de cas jusqu'en 2002, puis une diminu-

Figure 1 Nombre de cas de syphilis précoce et de sites participants, par an. Réseau RésIST, France, 2000-2009 / Figure 1 Number of early syphilis cases and participating settings, per year. RESIST network, France, 2000-2009



tion suivie d'une ré-augmentation en 2006 (figure 2). Jusqu'en 2005, plus de la moitié des cas de France métropolitaine était déclarée en Île-de-France. Par la suite, la majorité des cas était déclarée dans les autres régions métropolitaines (tableau). À partir de 2007, des cas de syphilis ont été déclarés en Martinique et à La Réunion. Entre 2007 et 2009, le nombre de cas déclarés par les seuls sites à participation constante sur les trois dernières années a baissé, quelle que soit la région.

Sur l'ensemble de la période, les Ciddist ont déclaré 62% des cas, les consultations hospitalières 24% et les cabinets de médecine de ville 14%. En Île-de-France, 80% des cas ont été déclarés par les Ciddist et 1% par des consultations hospitalières. Dans les autres régions, les consultations hospitalières ont déclaré 47% des cas et les Ciddist 43%. La proportion de cas déclarés par les Ciddist a augmenté chaque année pour atteindre 59% en 2009.

Évolution des caractéristiques des personnes atteintes

Globalement, parmi les cas déclarés de syphilis précoce, les hommes étaient plus nombreux (95%). La proportion des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) était la plus importante (73% d'homosexuels, 10% de bisexuels masculins). Les hétérosexuels masculins représentaient 12% et les femmes hétérosexuelles 5%. Il y avait très peu de femmes bisexuelles (n=3), et aucune femme homosexuelle. Sur l'ensemble de la période étudiée, la proportion d'homosexuels a diminué, au profit des bisexuels masculins (tableau). Si l'effectif de femmes a augmenté, leur proportion est restée stable. Les cas hétérosexuels étaient moins nombreux en Île-de-France que dans les autres régions (10% vs. 25%, $p < 10^{-3}$).

Les femmes étaient globalement plus jeunes (âge médian de 32 ans) que les hommes ; l'âge médian était de 36 ans pour les HSH et de 39 ans pour les hétérosexuels. Quelle que soit l'orientation sexuelle, la médiane d'âge était stable.

Le statut VIH n'était pas documenté dans 6% des cas, sans modification notable au cours du temps. La prévalence du VIH était de 43% : 5% de personnes pour lesquelles les diagnostics de séropositivité au VIH et de syphilis étaient concomitants, et

38% qui connaissaient déjà leur séropositivité au moment de la consultation. Parmi ces derniers, 67% étaient sous traitement antirétroviral. La prévalence du VIH variait selon l'orientation sexuelle (50% pour les HSH, 16% pour les hétérosexuels masculins et 8% pour les femmes), et la région (46% en Île-de-France vs. 40% hors Île-de-France, $p < 10^{-3}$). Depuis 2000, la prévalence du VIH a baissé uniquement pour les HSH franciliens, passant de 61% sur la période 2000-2002 à 45% sur la période 2007-2009. La distribution des cas de syphilis précoce selon leur stade évolutif était la suivante : 24% de syphilis primaires, 41% de syphilis secondaires et 35% de syphilis latentes précoces. Cette répartition était similaire pour les hommes, quelle que soit leur orientation sexuelle. Les femmes présentaient plus souvent une syphilis latente précoce (57%). Entre 2000 et 2009, la proportion des syphilis diagnostiquées au stade de latente précoce a augmenté. Cette augmentation concernait essentiellement des HSH consultant dans les régions hors Île-de-France. Pour ces patients, la proportion globale de syphilis diagnostiquée au stade de latente précoce était, sur la période, de 31% et successivement pour chaque période, de 21%, 26% et 36%.

La majorité des motifs de consultation étaient des signes cliniques évocateurs d'IST (55%). Les autres motifs étaient des signes cliniques autres (6%), un partenaire ayant une IST (9%), un suivi d'une infection à VIH (9%) ou un dépistage systématique (21%). Au cours de la période observée, concernant

les HSH, les consultations pour partenaire ayant une IST augmentaient de 6% à 11%, tandis que les signes évocateurs d'IST diminuaient de 60% à 54%. Les motifs de consultation des hétérosexuels masculins étaient similaires à ceux des HSH, sans changement notable entre 2000 et 2009, avec une prépondérance des signes évocateurs d'IST (52%). Concernant les femmes, elles consultaient plus souvent que les hommes à la suite d'une IST de leur partenaire (17%). Les signes cliniques d'IST chez les femmes représentaient 32% des motifs de consultation, et le dépistage dans le cadre d'une grossesse 15%. Leurs motifs de consultation étaient stables sur la période.

Données sur les comportements de prévention

La complétude des données comportementales a augmenté pour atteindre près de 70% des questionnaires sur 2007-2009. L'utilisation du préservatif n'était pas systématique pour l'ensemble des rapports sexuels, variant selon le type de pratiques. Concernant la fellation, très peu de personnes (2%) ont utilisé le préservatif de façon systématique, et ce quels que soient le sexe, l'orientation sexuelle ou la période. Concernant la pénétration vaginale, 10% des femmes et 24% des hommes ont déclaré des rapports sexuels toujours protégés, sans évolution notable au cours de la période. Concernant les pénétrations anales entre hommes, 48% d'entre eux déclaraient utiliser systématiquement un préservatif, cette proportion était stable depuis 2000. Il n'y avait pas de différence en fonction de la région ou du statut vis-à-vis du VIH. Concernant les hétérosexuels, le nombre médian de partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois était de 2 pour les hommes et 1 pour les femmes, nombre stable depuis 2000. Le nombre médian de partenaires des homosexuels masculins était de 10 et de 6,5 pour les bisexuels masculins. Une baisse du nombre de partenaires de ces hommes a été observée au cours des 10 ans de surveillance (tableau).

Discussion

Sur une période de 10 ans, 4 022 cas de syphilis précoce ont été déclarés dans le cadre de la surveillance nationale. Depuis 2007, le nombre annuel de cas est supérieur à 500 avec plus de 80 sites participants. La baisse du nombre de cas déclarés entre 2007 et 2009 est confirmée lors de

Figure 2 Nombre de cas de syphilis précoce, par an et par région. Réseau RésIST, France, 2000-2009 / Figure 2 Number of early syphilis cases, per year and region. RESIST network, France, 2000-2009

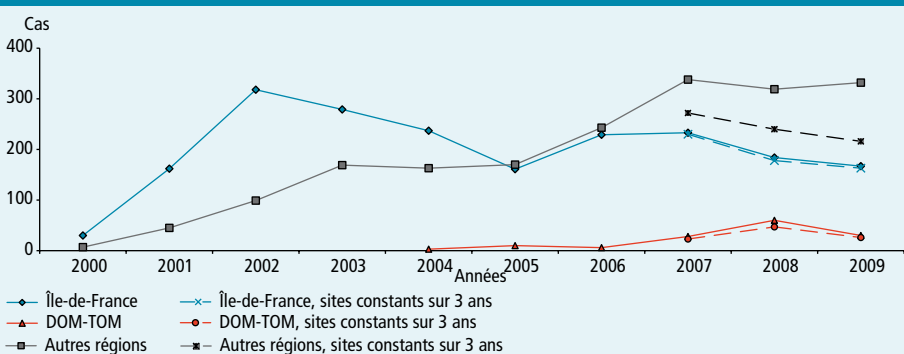


Tableau. Caractéristiques des personnes ayant une syphilis précoce, selon la période. Réseau RésIST, France, 2000-2009 / Table. Characteristics of early syphilis patients, per time period. RESIST network, France, 2000-2009.

	2000-2002 N=661 (16%) %	2003-2006 N=1 670 (42%) %	2007-2009 N=1 691 (42%) %	Total N=4 022 (100%) %
Région de diagnostic				
Île-de-France	77	54	35	50
Autres régions métropolitaines	23	45	58	47
Départements d'outre-mer (DOM)	–	1	7	3
Stade de la syphilis				
Primaire, secondaire	70	65	62	65
Latente précoce	30	35	38	35
Orientation sexuelle *				
Homosexuels masculins	76	74	70	73
Hommes bisexuels	7	9	12	10
Hommes hétérosexuels	13	12	13	12
Femmes hétérosexuelles	4	5	6	5
Statut sérologique VIH **				
Négatif	47	58	59	57
Positif connu	46	37	37	38
Découverte de sérologie positive	7	5	4	5
Utilisation systématique du préservatif (12 derniers mois)				
Pénétration anale (entre hommes)	48	49	46	48
Pénétration vaginale (hommes)	23	25	32	28
Pénétration vaginale (femmes)	7	9	11	10
Fellation	3	2	2	2
Nombre médian de partenaires (12 derniers mois)				
Homosexuels masculins	10	10	7	10
Hommes bisexuels	8,5	7	6	6,5
Hommes hétérosexuels	2	2	2	2
Femmes hétérosexuelles	1	1	1	1
Femmes bisexuelles	–	–	7	7

* La proportion de femmes bisexuelles ne figure pas dans ce tableau, celle-ci étant inférieure à 1%.

** La proportion de cas pour lesquels le statut sérologique VIH n'est pas documenté était de 6% pour l'ensemble, et successivement de 4%, 7% et 7% par période.

l'analyse restreinte aux seuls sites ayant participé chaque année. Le nombre de cas franciliens, prépondérant au début de l'épidémie, a cédé la place à ceux des autres régions. Les personnes ayant une syphilis précoce demeuraient en majorité des HSH (83%). Entre 2000 et 2009, la co-infection avec le VIH était fréquente (43%). Toutefois la proportion des personnes séropositives a diminué parmi les HSH franciliens.

La surveillance de la syphilis repose sur une définition de cas à la fois clinique et biologique. Ce système sentinelle, basé sur le volontariat des cliniciens et des patients, ne permet pas d'être exhaustif ou représentatif de l'ensemble des cas de syphilis précoce en France. Afin d'améliorer la qualité des données, l'accent a été mis depuis 2007 sur la régionalisation de la surveillance des IST en s'appuyant sur les Cire [3], et sur la sollicitation active des Ciddist. Notre objectif est la participation régulière d'un nombre plus important de sites répartis sur l'ensemble du territoire. Actuellement, l'évolution du nombre de cas déclarés reflète aussi bien l'évolution de l'épidémie que l'augmentation du nombre de sites participants. Par conséquent, les tendances sont également interprétées d'après les données fournies par les sites à participation constante.

Au cours des 10 années de surveillance, la majorité des syphilis était symptomatique (65%). Toutefois, la part des syphilis latentes a augmenté. Cette évolution pourrait refléter soit une réelle diminution des premiers stades de la maladie, soit traduire un retard au diagnostic des formes symptomatiques (chancres, éruption, adénopathies...) car la syphilis n'est pas de diagnostic aisé [4], et encore méconnue comme l'indique l'enquête menée auprès des médecins

généralistes du réseau Sentinelles® [5]. Par conséquent, au vu de ces différentes limites, la diminution du nombre de cas de syphilis précoce, y compris celle observée entre 2007 et 2009 pour les sites à participation constante, ne peut être interprétée comme une baisse réelle de l'incidence.

La comparaison internationale est délicate car les données diffèrent selon le mode de recueil, déclaration obligatoire versus réseau sentinelle, ou les déclarants, biologistes versus cliniciens [6]. Les indicateurs varient d'un pays à l'autre : surveillance du nombre de cas, proportion de tests positifs, calcul d'incidence. Toutefois, il n'est pas noté de baisse notable en Europe de l'Ouest, peut-être un léger déclin au Royaume-Uni entre 2007 et 2008 [7], tandis qu'aux États-Unis le nombre des syphilis primo-secondaires a augmenté de 4,5% entre 2008 et 2009 [8].

Les données françaises montrent une extension de l'épidémie de l'Île-de-France vers les autres régions. Ces tendances régionales sont confirmées par l'analyse des ventes métropolitaines de l'Extenciline® 2,4 M UI, traitement recommandé pour la syphilis. Ces données sont utilisées comme indicateur indirect de diagnostic de syphilis (données fournies par le Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques - GERS). En Île-de-France, les ventes d'Extenciline® ont baissé régulièrement depuis 2004 (moins 3% entre 2008 et 2009). Dans les autres régions métropolitaines, les ventes ont augmenté chaque année jusqu'en 2009, où une baisse (1%) est observée pour la première fois.

Sur ces 10 années de surveillance, les patients étaient majoritairement (83%) des HSH. La proportion des homosexuels masculins a baissé au profit

des hommes bisexuels. Ceci peut être le reflet de l'amélioration du recueil des données comportementales par le remplissage plus fréquent des auto-questionnaires ; en limitant les biais de déclaration et les biais de désirabilité sociale vis-à-vis du médecin, cet outil permet de mieux documenter les habitudes sexuelles. D'autre part, le nombre de cas chez des femmes déclarés dans le système de surveillance est en augmentation. Les signes cliniques et la consultation suite à l'IST de leur partenaire représentaient plus de la moitié des motifs, indiquant par là-même la transmission contemporaine de la maladie chez ces femmes. Globalement, le profil des femmes avec un diagnostic de syphilis est différent de celui des hommes hétérosexuels ; elles étaient plus jeunes, plus souvent monopartenaire, protégeant peu leurs rapports sexuels. Le bilan au cours de la grossesse représentait 15% des motifs de consultation. L'augmentation observée peut faire suite aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de renforcer le dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes [4]. Le nombre croissant de cas de syphilis chez les femmes et les hétérosexuels peut également refléter l'augmentation de sites participants en province. Si, au début de l'épidémie, la syphilis était une infection touchant exclusivement les homosexuels masculins, elle semble diffuser maintenant au sein de la population hétérosexuelle. Ceci ne peut que faire craindre la réapparition de la syphilis congénitale, en particulier dans la population échappant au suivi prénatal [9]. On retrouve cette préoccupation dans d'autres pays occidentaux comme le Royaume-Uni ou les États-Unis [7;8]. La transmission d'un groupe de population à l'autre a déjà été décrite dans les deux espaces géographiques limités que sont les îles de la Martinique et La Réunion [10;11].

Globalement, la prévalence du VIH chez les personnes ayant une syphilis est élevée : 43%. Cependant, elle a baissé de 53% à 41%, de 2000-2002 à 2007-2009. L'augmentation de la proportion des séronégatifs suggère un glissement de l'épidémie de syphilis des personnes infectées par le VIH vers les personnes séronégatives. Il faut rester vigilant sur le risque de transmission du VIH, en particulier lors de la présence de lésions du type ulcérations et chancres du stade primaire. Le dépistage annuel de la syphilis, recommandé chez les HSH séropositifs dans le cadre de leur suivi, peut expliquer la prévalence importante de cette population. Cette prévalence est également le reflet de la situation épidémiologique du VIH en France, où les HSH sont le seul groupe pour lequel le nombre de nouveaux diagnostics du VIH ne baisse pas [12]. Le diagnostic de la syphilis doit être l'occasion de proposer un dépistage du VIH, conformément aux dernières recommandations de la HAS en termes de dépistage.

D'autre part, la syphilis reste, au même titre que les autres IST aiguës, un indicateur de pratiques sexuelles non protégées, et par conséquent de risques de contamination par le VIH. Les données comportementales issues de ce réseau indiquent un nombre important de partenaires pour les HSH, et une utilisation du préservatif rarement systématique quelle

que soit l'orientation sexuelle. La promotion de l'utilisation du préservatif pour les fellations, qui sont un des modes de transmission de la syphilis, est un volet important dans la prévention de cette IST.

Les données de surveillance sur 10 ans ont permis de présenter l'évolution du profil de personnes ayant un diagnostic de syphilis. Malgré les limites du système de surveillance, qui rendent délicate l'interprétation des tendances, la surveillance de la syphilis reste nécessaire pour suivre l'épidémie. La sensibilisation des personnels de santé au dépistage, au diagnostic et aux risques associés à la syphilis, tels que le risque de transmission du VIH ou la syphilis congénitale, pourrait s'avérer utile. Enfin, des campagnes de prévention des risques liés aux IST, à destination des populations homosexuelles et des populations hétérosexuelles, doivent se poursuivre.

Remerciements

Nous tenons à remercier vivement l'ensemble des cliniciens qui ont contribué au recueil des données.

Références

- [1] Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. *Bull Epidemiol Hebd.* 2004;(3):9-12.
- [2] Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2002. *Saint-Maurice* : Institut de veille sanitaire; 2003. 52 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [3] Rousseau C, Aumaître H, Picot E, Brosson I, Tributou V, Viriot D. Régionalisation de la surveillance de la syphilis et d'autres IST : principes et premiers résultats en Languedoc-Roussillon (France), 2009. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(26-27-28):304-7.
- [4] Haute Autorité de santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Recommandation en santé publique. Saint-Denis: HAS; 2007. 284 p. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_548127
- [5] Falchi A, Lasserre A, Bouyssou A, Turbelin C, Bianchi A, Blanchon T, et al. To the editor: Is syphilis a health matter for the French general practitioners? *Eur J Public Health* 2010 [Internet]. Disponible à : http://eurpub.oxfordjournals.org/content/20/2/207/reply#eurpub_el_199
- [6] Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections network. Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. *Euro Surveill.* 2009;14(47):40-7.

- [7] Health Protection Agency. Syphilis and lymphogranuloma venereum: resurgent sexually transmitted infections in the UK. London: HPA; 2009. 8 p. Disponible à : http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581513523
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Trends in sexually transmitted diseases in the United States: 2009 national data for gonorrhoea, chlamydia and syphilis. Atlanta: CDC; 2010. 3 p. Disponible à : <http://www.cdc.gov/std/stats09/trends2009.pdf>
- [9] Nicolay N, Gally A, Bouyssou-Michel A, Nicolau J, Semaille C. Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ? *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(14-15):114-6.
- [10] Cabié A, Rollin B, Pierre-François S, Abel S, Desbois N, Richard P, et al. Reemergence of syphilis in Martinique, 2001-2008. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):106-9.
- [11] Ramiandrisoa J, Aubert L, Gally A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, et al. Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. *Bulletin de veille sanitaire.* Saint-Denis de La Réunion : Cellule de l'InVS en région Océan Indien. 2010;(6):7-9. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [12] Cazein F, Lot F, Pillonel J, Pinget R, Bousquet V, Le Strat Y, et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida, en France, 2009 *Bull Epidemiol Hebd.* 2010;(45-46):467-72.

La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007)

Clémence Pérel, Anne Gally, Véronique Goulet (v.goulet@invs.sante.fr)

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Contexte – Le nombre de cas de syphilis en France a augmenté entre 2000 et 2006. Une résurgence était observée chez les femmes, pouvant entraîner l'augmentation du nombre de femmes enceintes atteintes et du nombre de syphilis congénitales (SC).

Objectif – Estimer et décrire les cas de SC en France par an, entre 2005 et 2007.

Méthode – Les enfants âgés de moins de 2 ans entre 2005 et 2007 avec un diagnostic de SC ont été extraits du PMSI. Un questionnaire a été envoyé aux départements d'information médicale des hôpitaux concernés. Les SC ont été classées « confirmées » ou « probables » selon la définition de l'European Centre for Disease Control and Prevention.

Résultats – Soixante-sept diagnostics de SC ont été identifiés et 16 ont été retenus (4 en 2005, 6 en 2006, 6 en 2007) : 8 « probables » et 8 « confirmés ». La précarité socio-économique a été évoquée pour 12 cas.

Discussion – La SC reste rare (< à 1 cas pour 100 000 naissances), cette rareté pouvant être le résultat de l'efficacité du programme de dépistage. La précarité socio-économique semble être associée aux cas de SC. Notre étude souligne l'intérêt d'un second dépistage avant 28 semaines de gestation chez les femmes à risque.

Is congenital syphilis increasing in France? Results from a survey based on hospital records (2005-2007)

Background – An increase of syphilis cases was observed in France between 2000 and 2006. An upsurge was noticed in women, potentially resulting in an increase of the number of pregnant women affected, and a rise of congenital syphilis (CS).

Objective – To assess and, to describe CS cases in France, between 2005 and 2007.

Method – All cases of children under 2 year old between 2005 and 2007, with a diagnosis of CS, were extracted from the PMSI database. A questionnaire was sent to each medical information service of concerned hospitals. CS cases were classified as "confirmed" or "probable" following the European Centre for Disease Prevention and Control case definition.

Results – A total of 67 CS diagnoses were identified, 16 were retained (2005: 4, 2006: 6, 2007: 6): among them, 8 were considered as "probable", and 8 "confirmed". An association with deprivation was recognized for 12 cases.

Discussion – CS cases remain very scarce (<1 case for 100,000 births), which may be the result of the screening programme efficiency. Deprivation seems to be associated with CS. Our study highlights the interest of a second screening before 28 weeks of gestation in women at risk.

Mots clés / Key words

Syphilis, syphilis congénitale, grossesse, dépistage, surveillance / Syphilis, congenital syphilis, pregnancy, screening, surveillance

Introduction

Bien qu'il existe des mesures de prévention ayant fait leurs preuves (préservatif, mesures thérapeutiques efficaces et peu coûteuses), la syphilis touche aujourd'hui près de 12 millions de personnes dans le monde d'après les estimations de l'Organisation

mondiale de la santé (OMS). Chaque année, deux millions de femmes enceintes seraient concernées par la maladie. Environ 25% des grossesses se termineraient par une mort-naissance ou un avortement spontané et 25% des nouveau-nés souffriraient d'insuffisance pondérale à la naissance ou d'une infection grave [1].

La syphilis congénitale peut être évitée si l'infection est dépistée au cours de la grossesse et la femme traitée par antibiotique. En France, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande depuis 2007 la réalisation d'un dépistage systématique au cours du premier trimestre de grossesse et un renforcement de la surveillance par un second dépistage avant

28 semaines de gestation chez les femmes considérées comme à risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) [2]. En cas d'absence de résultats de sérologie, elle préconise de réaliser un dépistage à la naissance du nouveau-né.

En France, dans le cadre de la surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST), l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place en 2001 une surveillance de la syphilis précoce, principalement au niveau des centres de diagnostic des IST. Une augmentation progressive du nombre de syphilis a été observée entre 2000 et 2006 (37 cas en 2000 à 329 cas en 2005, avec un pic à 448 cas en 2003), laissant supposer une recrudescence de la pathologie en France [3]. La majorité des cas rapportés semblait appartenir à une population homosexuelle, mais une résurgence des cas également observée chez les femmes [3] laissait supposer une augmentation du nombre de femmes enceintes atteintes de syphilis et, consécutivement, du nombre de cas de syphilis congénitales (SC) [4].

Aussi, dans le cadre de cette surveillance, un état des lieux avait été réalisé par une équipe de l'InVS, pour estimer le nombre de cas de SC dans la population française en 2004 [5]. Quatre cas avaient ainsi été identifiés à partir des diagnostics de sortie du Programme de médicalisation du système d'information (PMSI).

Dans la continuité de cette première étude, l'objectif principal de cette nouvelle enquête était de réévaluer le nombre de cas de syphilis congénitale en France par an, entre 2005 et 2007, et d'en faire une description.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une enquête d'observation, transversale et rétrospective des cas de SC en France en 2005, 2006 et 2007, réalisée à partir de la base nationale du PMSI où la SC est codée A.500 à A.509 selon la Classification internationale des maladies (CIM-10). En premier lieu, nous avons extrait de la base tous les enfants âgés de moins de 2 ans entre 2005 et 2007 dont les codes de diagnostic principal, relié ou associé, correspondaient à un cas de SC. Les doublons ont été supprimés grâce aux numéros de patients. Une lettre d'information et un questionnaire épidémiologique ont été envoyés à tous les responsables des Départements d'information médicale (DIM) des hôpitaux où au moins un cas de SC avait été identifié. Le questionnaire concernait à la fois le nouveau-né (renseignements sociodémographiques, examens sérologiques, signes cliniques, traitement) et sa mère (pays de naissance, suivi de grossesse, résultats de dépistage, symptômes, données socio-économiques).

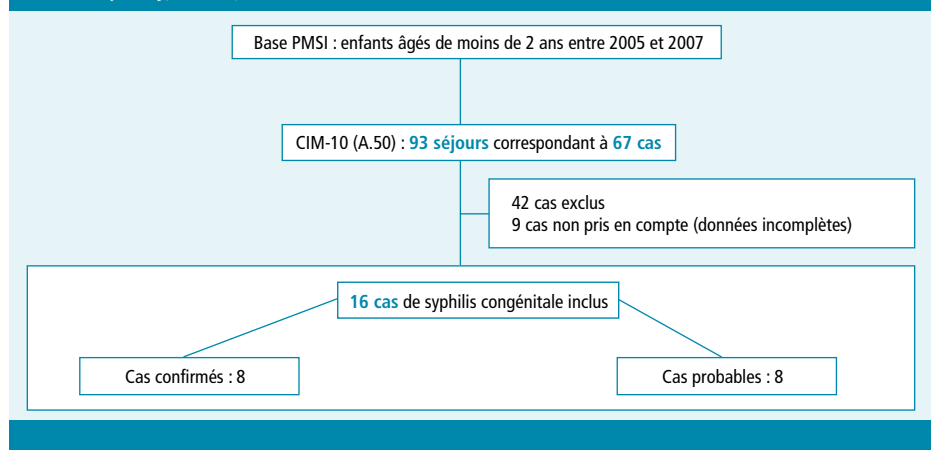
Les cas de SC ont été inclus puis classés en « confirmé » ou « probable » en se basant sur la définition de l'European Centre for Disease Control and Prevention » (ECDC) (tableau 1). Les cas dont la grossesse de la mère ne se déroulait pas en France ont été exclus [6].

Une femme qui a accouché sans avoir eu aucune visite médicale préalable a été considérée comme n'ayant pas reçu de soins anténataux ; une femme qui a consulté une fois puis n'est jamais revenue

Tableau 1 Définition de cas de syphilis congénitale, selon l'European Centre for Disease Control / **Table 1** Congenital syphilis cases definition, according to the European Centre for Disease Control

	Critères cliniques	Critères biologiques
Cas probable (avoir 0 ou 1 an)	Au moins 1 des critères cliniques suivants : – Hépatosplénomégalie – Lésions cutanéomuqueuses – Condylome – Rhinite persistante – Ictère – Pseudoparalysie (due à périostite et ostéochondrite) – Atteinte du système nerveux central – Anémie – Syndrome néphrotique – Malnutrition	Au moins 1 des 3 critères suivants : – Liquide céphalo-rachidien avec test VDRL positif – Sérum de la mère positif à un d'un test non tréponémique (VDRL, RPR) et un test tréponémique – Titrage d'anticorps non tréponémique du sérum de l'enfant > 4 fois celui du sérum de la mère
Cas confirmé (avoir 0 ou 1 an)		Au moins 1 des 3 critères suivants : – <i>Treponema pallidum</i> (TP) au microscope sur fond noir (cordon ombilical, écoulement nasal, placenta, ou lésion de la peau) – TP identifié par DFA-TP (cordon ombilical, écoulement nasal, placenta ou lésion de la peau) – Détection d'IgM spécifiques du TP (FTA-Abs, EIA) ET Réaction non tréponémique (VDRL, RPR) dans le sérum de l'enfant

Figure 1 Cas de syphilis congénitale âgés de moins de 2 ans, identifiés dans la base PMSI, France, 2005-2007 / **Figure 1** Cases of congenital syphilis under 2 years old, identified in the French National Hospital Database (PMSI), France, 2005-2007



avant son accouchement a été considérée comme non suivie.

Les critères de précarité socio-économique retenus concernant les mères sont les suivants : femme dont les enfants ont été placés en famille d'accueil, grossesse non suivie, gens du voyage, très nombreuses grossesses, difficultés sociales et/ou économiques (insertion professionnelle, sociale).

Résultats

Parmi les 93 séjours identifiés dans la base PMSI, 67 cas de SC ont été identifiés entre 2005 et 2007, répartis dans 44 établissements (42 en France métropolitaine, 2 dans des départements d'outre mer : Guadeloupe et Guyane française). Après vérification au cas par cas, nous avons éliminé 37 cas (14 pour erreur de codage et 23 non considérés comme SC). Sur les 30 cas restants, 14 ont été exclus pour les raisons suivantes : 5 car le suivi de grossesse avait eu lieu hors de France, 9 car nous manquions d'information pour pouvoir les classer. Nous avons ainsi retenu 16 cas de SC (figure 1) : 8 étaient des « SC probables », 8 également des « SC confirmées ». Si on considère le nombre de SC par année, nous avons obtenu à l'issue de l'enquête,

4 cas en 2005, 6 cas en 2006 et 6 cas en 2007 (tableau 2).

La majorité des cas était observée chez des nouveau-nés dont la mère n'avait pas reçu de soin anténatal pendant la grossesse (10 cas) ou pas de suivi (1 cas).

Pour 3 cas, une séroconversion survenue pendant la grossesse a été diagnostiquée à la fin de celle-ci. Pour 2 cas, la syphilis de la mère a été considérée comme ancienne et non traitée.

Une association entre la syphilis et la précarité a été évoquée pour 12 cas : 6 mères étaient nées dans un pays où la syphilis est une maladie plus fréquente (Europe de l'Est, Afrique), une résidait en Guadeloupe (Île de Saint-Martin), et 5 étaient nées en France mais vivaient dans des conditions socio-économiques précaires. Pour seulement 4 mères, aucun facteur de risque n'a été retrouvé.

Concernant les nouveau-nés, 9 sur les 16 sont nés avant le terme de la grossesse et 11 avaient des signes cliniques de SC.

Discussion

Au cours des trois années, 16 cas de SC ont été identifiés : 4 en 2005, 6 en 2006 et 6 également en

Tableau 2 Distribution des cas de syphilis congénitale (SC) codés dans le PMSI, par an, en France de 2005 à 2007 | **Table 2** Distribution of cases of congenital syphilis (CS), identified in the French National Hospital Database (PMSI) per year, France, 2005-2007

Année	2005	2006	2007	Total
Cas identifiés	21	24	22	67
Cas exclus	14	15	13	42
Erreur de codage	3	6	5	14
Non considérés comme SC (selon critères ECDC)	10	7	6	23
Grossesse non suivie en France	1	2	2	5
Cas indéterminés (données incomplètes)	3	3	3	9
Cas de SC identifiés (probables et confirmés)	4	6	6	16

2007, soit une prévalence de 0,7 pour 100 000 naissances pour cette année (817 911 naissances en 2007 en France métropolitaine et départements d'outre mer, source : Institut national de la statistique et des études économiques), ce qui ne permet pas d'établir une tendance temporelle. La sous-estimation du nombre de cas est à prendre en compte. Elle est due à la base de données du PMSI, où les erreurs de codage ne sont pas exceptionnelles (par excès ou par défaut). Ainsi, nous avons pu identifier les cas codés SC par erreur (21%), alors que l'inverse n'est pas possible (SC non codée comme SC). De plus, à cause de l'insuffisance de données concernant certains nouveau-nés, nous n'avons pas pu classer 9 cas. Une autre limite de la base PMSI est qu'elle ne prend en compte que les cas hospitalisés : même si la HAS recommande une hospitalisation pour les nouveau-nés atteints de SC [2], il se peut que quelques cas aient été traités en ambulatoire et donc ne figurent pas dans la base. Enfin, la sous-estimation peut également être attribuée à un diagnostic tardif de la SC, compte-tenu des formes asymptomatiques ou des signes cliniques peu spécifiques à la naissance. Une étude menée à La Réunion, où une résurgence de la SC a été récemment identifiée, a montré que sur les 7 cas de SC probables, 5 étaient répertoriés dans le PMSI [7]. Si l'on prend en compte les cas qui nous échappent car non répertoriés dans le PMSI (en se basant sur l'étude de La Réunion) et les cas inclassables (données incomplètes), il paraît raisonnable de considérer que, sur la période 2005-2007, le nombre de cas de SC en France ne devrait pas excéder 10 cas par an, ce qui est faible si l'on compare avec d'autres infections congénitales comme la toxoplasmose congénitale (environ 270 cas par an [8]).

Aucune donnée actuelle n'est disponible pour d'autres pays d'Europe de l'Ouest. Le faible nombre de cas observés dans notre étude est conforme aux résultats d'études menées en Europe de l'Ouest, avant que la SC ne ré-émerge : 6 cas au Royaume-Uni en 1994 [9], 0 cas au Danemark en 2001 [10], 4 cas en France en 2004 [5].

Dans notre étude, aucune tendance temporelle n'a été identifiée entre 2004 et 2007 (en considérant l'étude précédente) [5]. Aux États-Unis, la prévalence de la SC a été en constante diminution entre 1991 et 2004, mais la prévalence a toujours été plus élevée qu'en France (8,8 SC/100 000 naissances en 2004) [11]. Malgré le programme national d'élimination de la syphilis lancé en 2006 par les autorités

de santé publique [11], le nombre de cas de SC a augmenté aux États-Unis entre 2004 et 2008 (10,1 SC/100 000 naissances en 2008) [12].

Notre étude montre qu'un peu plus des deux tiers des cas de SC ont été trouvés dans une population de femmes n'ayant pas reçu de soins ou de suivi anténataux. Parmi ces femmes, quelques-unes sont issues d'une population marginalisée avec des barrières culturelles comme les "gens du voyage", ou bien sont des femmes vivant en France dans la précarité sociale et économique. Pour les femmes pour qui une séroconversion a été identifiée à la fin de la grossesse, quelques caractéristiques communes ont été relevées (immigrantes, vivant dans des conditions socio-économiques précaires), ce qui montre l'intérêt de réaliser un second dépistage avant 28 semaines de gestation dans certains groupes de femmes.

Il n'y a pas de données disponibles concernant la proportion de femmes dépistées pour la syphilis durant la grossesse, mais la couverture devrait être élevée puisque le dépistage est réalisé gratuitement depuis plusieurs dizaines d'années. Ainsi, un faible nombre de cas de SC, dans un contexte de résurgence de syphilis dans la population hétérosexuelle, pourrait être le résultat de l'efficacité du programme de dépistage.

Les cas de SC étant exceptionnels, aucune surveillance spécifique n'a été mise en place en France. Même si l'information obtenue avec le PMSI est limitée et non exhaustive, elle est très utile pour donner des indicateurs sur la tendance et les facteurs associés à la SC. Cet outil n'est cependant pas approprié pour détecter rapidement une résurgence de cas.

Conclusion

La SC reste rare en France et n'a pas augmenté entre 2005 et 2007. Les cas ne semblent pas être la conséquence d'un déficit dans le dépistage des femmes enceintes, mais plutôt liés à un défaut de recours aux soins au cours de la grossesse, pour certaines populations marginalisées. Ainsi, des efforts pourraient être réalisés afin de cibler ces populations, les sensibiliser et les encourager à se faire suivre au cours de leur grossesse.

Remerciements

À J. Nicolau et A. Bouyssou (InVS) pour l'extraction et l'analyse des données de la base nationale PMSI.

Aux médecins des hôpitaux qui ont participé à l'étude : Dr Laissus (Viria), Dr Dandine (Cannes), Dr Joye et Dr Bru

(Carcassonne), Dr Ochi (Marseille), Dr Daures (Nîmes), Dr Besse et Dr Molinier (Toulouse), Dr Dujols (Montpellier), Dr Fresnel (Rennes), Dr Rush (Tours), Dr Cans et Dr Fauconnier (La Tronche), Dr Trombert (Saint-Etienne), Dr d'Hotman de Villiers et Dr Elleuche (Gien), Dr Pulci et Dr Demaison (Saint-Jean de Braye), Dr Albuissou (Nancy), Dr Bercelli et Dr Bouvier (Lorient), Dr Couronne et Dr Terrier (Metz), Dr Faulon et Dr Wenger (Metz), Dr Bricoteau (Roubaix), Dr Pedailles (Alençon), Dr Courouble (Lens), Dr Etienne (Mulhouse), Dr Tomas (Le Mans), Dr Rufat (Paris), Dr Gaillard (Paris), Dr Gaudin et Dr Pacquet (Paris), Dr Cepitelli (Le Havre), Dr Chalvon et Dr Echarid (Lagny-sur-Marne), Dr Vinas (Le Chesnay), Dr Lewando-Wski (Amiens), Dr Paillereau (La Roche-sur-Yon), Dr Boinot (Poitiers), Dr Marty (Bondy), Dr Menguy (Montreuil-sous-Bois), Dr Guerout (Aulnay-sous-Bois), Dr Ricour (Saint-Martin), Dr Ntab et Dr Sobesky (Cayenne), Dr Fiore (Metz), Dr Ego et Dr Theis (Lille), Dr Nisand (Strasbourg), Dr Favre et Dr Roeslin (Schiltigheim), Dr Teisseire et Dr Colin (Lyon), Dr Chevallier et Dr Ahouansou (Drancy).

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé (OMS). L'élimination mondiale de la syphilis congénitale : raison d'être et stratégie 2009. Genève: OMS; 2009. 48 p. Disponible à : http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/978924295857_fr.pdf
- [2] Haute Autorité de santé (France). Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Recommandation en santé publique. Saint-Denis : HAS; 2007. 284 p. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_548127/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france
- [3] Bouyssou-Michel A, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France 2000-2005. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice : InVS ; 2006. 6 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [4] Gallay A, Bouyssou A, Basselier B, Goulet V. Épidémiologie des infections sexuellement transmissibles (IST) en France. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [5] Nicolay N, Gallay A, Bouyssou-Michel A, Nicolau J, Semaille C. Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ? Bull Epidemiol Hebd. 2008;(14-15): 114-6.
- [6] European Centre for Disease Control and Prevention. Case definitions. Syphilis, congenital and neonatal (*Treponema pallidum*). 2008. Disponible à : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>
- [7] Ramandriosa J, Aubert L, Alessandri JL, Robillard PY, Bertsch V, D'Ortenzio E. La syphilis congénitale à La Réunion, 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire. Cire Océan Indien. 2010;(6):10-2. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [8] Villena I, Ancelet T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. Euro Surveill. 2010;15(25). Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19600>
- [9] Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N, Webster JP, et al. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. BMJ. 1998; 317:1617-9. Disponible à : <http://www.bmj.com/content/317/7173/1617.full>
- [10] Axelsen N, Smith E, Kock-Hansen GH. Syphilis cases increasing in Denmark, 2000-01. Euro Surveill. 2002;6(35). Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1869>
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Department of Health and Human Services. The National Plan to Eliminate Syphilis from the United States. GA, Atlanta: CDC;2006. 66 p. Disponible à : <http://www.cdc.gov/stopsyphilis/SEEPan2006.pdf>
- [12] Su JR, Berman SM, Davis D, Weinstock HS, Kirkcaldy RD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis - United States, 2003-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(14):413-7. Disponible à : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5914a1.htm>

Progression importante des infections à gonocoques en France : données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009

Émilie Nguyen¹, Alice Bouyssou¹, François Lassau², Betty Basselier¹, Patrice Sednaoui³, Anne Gallay (a.gallay@invs.sante.fr)¹ ; et les partenaires des réseaux Rénago et RésIST

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

3/ Institut Alfred Fournier, Centre national de référence des gonocoques, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – L'analyse des données de surveillance permet de décrire l'épidémiologie des infections à gonocoques en France en termes de tendance temporelle entre 1996 et 2009 et de décrire les caractéristiques des malades et des souches de gonocoque en 2009.

Méthodes – Les laboratoires participant volontairement au réseau Rénago envoient les souches isolées au Centre national de référence (CNR) des gonocoques, accompagnées d'une fiche d'informations épidémiologiques pour chaque patient. Le CNR teste la sensibilité des gonocoques à six antibiotiques. Le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif (Ng/lab/an) permet le suivi de l'évolution des gonocoques. Depuis 2004, le réseau de cliniciens RésIST envoie à l'InVS des questionnaires avec les données cliniques, thérapeutiques et comportementales documentées de chaque patient.

Résultats – Le Ng/lab/an est en nette progression (+52%) entre 2008 (4,16 Ng/lab) et 2009 (6,32 Ng/lab), et ce pour les deux sexes et dans l'ensemble des régions. En 2009, le nombre de gonocoques isolés était toujours plus élevé chez l'homme (5,5 Ng/lab vs. 0,78 Ng/lab chez la femme) et en Île-de-France (16,0 Ng/lab vs. 4,5 Ng/lab dans les autres régions). Le nombre de cas déclarés chez les hommes ayant des rapports avec des hommes (63%) est toujours supérieur au nombre de cas déclarés chez les hétérosexuels (38%). Les proportions de souches avec une diminution de la sensibilité à la ceftriaxone ont augmenté de 8,7% en 2007-2009, et de 8% en 2008-2009 pour la cefixime.

Conclusion – L'analyse des données sur les infections à gonocoques confirme leur progression chez l'homme et la femme quelle que soit l'orientation sexuelle, justifiant de rester vigilant. Ces tendances reflètent la progression des comportements sexuels à risque. Cette constatation laisse présager l'augmentation de la transmission d'IST plus graves, notamment du VIH et des hépatites B dans les populations les moins averties de la nécessité de se protéger. Dans ce contexte, l'émergence de souches de sensibilité réduite aux céphalosporines en France, dernier rempart du traitement en monothérapie, doit alerter sur la nécessité de renforcer l'information concernant les bonnes pratiques de prise en charge probabiliste de ces infections.

Mots clés / Key words

Infection à gonocoque, surveillance, infection sexuellement transmissible, résistance aux antibiotiques, orientation sexuelle / *Neisseria gonorrhoeae* infection, surveillance, sexual transmitted infection, antibiotic resistance, sexual behaviour

Introduction

L'infection à gonocoques est une infection sexuellement transmissible (IST) causée par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae* (Ng). L'infection non traitée peut être à l'origine de complications graves et favoriser la contamination par d'autres IST. La courte période d'incubation et la symptomatologie bruyante des urétrites gonococciques chez l'homme en font un indicateur épidémiologique très réactif quant à l'évolution des comportements sexuels et de leurs éventuelles dégradations. Les infections à gonocoques, comme d'autres IST, ont bénéficié des mesures de prévention vis-à-vis du risque VIH, ceci se traduisant par une diminution de leur incidence jusqu'au milieu des années 1990. La surveillance des gonocoques a ensuite montré une augmen-

tation de l'incidence en France, ainsi que dans d'autres pays européens, indiquant un relâchement des comportements de prévention [1;2].

Au début de l'année 2000, plusieurs pays dans le monde ont signalé une résistance à la ciprofloxacine, qui était le traitement de première intention des urétrites et cervicites non compliquées. En France, la résistance à la ciprofloxacine est passée de 6,8% en 2001 à 31,6% en 2005 [1;3;4]. Ainsi, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) préconisait en 2005 de ne plus utiliser la ciprofloxacine en première intention, et recommandait un traitement par une céphalosporine de 3^{ème} génération en première intention.

Cet article rapporte les résultats de la surveillance des infections à gonocoque en France entre 1996 et 2009 par deux réseaux :

– le réseau Rénago de laboratoires volontaires, articulé avec la surveillance de la résistance aux antibiotiques ;

– le réseau RésIST de cliniciens des Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (Cid-dist), permettant le recueil de données cliniques, thérapeutiques et comportementales, mis en place en 2004.

Cette surveillance avait déjà montré en 2006 une recrudescence des infections à gonocoques, marqueur du relâchement de la prévention chez les homosexuels en Île-de-France et une augmentation très importante de la résistance à la ciprofloxacine [1]. Ce travail montre l'évolution du nombre d'infections à gonocoques entre 1996 et 2009 et décrit les caractéristiques des malades et des souches de gonocoques en 2009.

Méthodes

Réseau RénaGo

Chaque laboratoire envoie à l'Institut de veille sanitaire (InVS) une fiche trimestrielle avec les nombres mensuels de prélèvements et de gonocoques isolés. Ces données permettent de calculer le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif et par an (Ng/lab/an), utilisé comme indicateur pour estimer l'évolution de l'incidence des gonocoques. Un laboratoire est dit « actif » lorsqu'il a participé au moins pendant six mois consécutifs dans l'année. Parallèlement, les laboratoires participants (au nombre d'environ 210 par an, avec 77% de laboratoires privés et 23% de laboratoires hospitaliers) envoient les souches isolées à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques) accompagnées d'une fiche d'informations épidémiologiques pour chaque patient. Cette fiche contient des informations concernant le sexe, l'âge, le site de prélèvement et le code postal du laboratoire ; elle est ensuite envoyée à l'InVS. L'Institut Alfred Fournier teste la sensibilité des souches de Ng à six antibiotiques (pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, ceftriaxone, cefixime (depuis 2008) et spectinomycine). Les critères de définitions des résistances utilisés sont ceux du *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Les résultats de ces tests sont collectés par l'InVS. Lorsqu'une souche n'est pas cultivable, la confirmation de Ng est réalisée par un test PCR.

Réseau de cliniciens : RésIST

Depuis 2004, la surveillance des infections à gonocoques s'appuie également sur le réseau de cliniciens participant à la surveillance des IST et exerçant dans les Ciddist. Ce réseau permet, après consentement du patient, de recueillir des données cliniques, thérapeutiques et comportementales, documentées dans un questionnaire commun à trois IST (syphilis, gonocoques et lymphogranulomatose vénérienne) envoyé à l'InVS.

Résultats

Évolution des tendances

L'incidence des infections à gonocoques augmente régulièrement ces dernières années, alors que le nombre de laboratoires actifs participant chaque année au réseau RénaGo est stable aux alentours de 210 (figure 1). Cette tendance est également observée quand n'est pris en compte que le sous-groupe des laboratoires qui ont participé sans interruption ces trois dernières années.

Le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire et par an est en nette progression (+52%) entre 2008 (4,0 Ng/lab) et 2009 (6,3 Ng/lab), pour les deux sexes, passant de 3,6 Ng/lab en 2008 à 5,5 Ng/lab en 2009 chez les hommes (+52%) et de 0,5 Ng/lab en 2008 à 0,8 Ng/lab en 2009 chez les femmes (+47%) (figure 1) et dans l'ensemble des régions (+43% en Île-de-France et +54% dans les autres régions (figure 2)).

En 2009, le nombre de gonocoques isolés était toujours plus élevé en Île-de-France (16,0 Ng/lab) que dans les autres régions (4,5 Ng/lab).

Entre 2008 et 2009, l'augmentation du nombre d'infections à gonocoques chez les hommes est

constatée dans l'ensemble des régions (+48% en Île-de-France et +51% dans les autres régions). Chez les femmes, l'indicateur est relativement stable en Île-de-France (-3%) alors qu'il augmente dans les autres régions (+73%).

Le nombre de cas d'infections gonococciques déclarées dans RésIST augmente aussi chaque année. Cette évolution n'est pas identique en Île-de-France et dans les autres régions. En Île-de-France, le nombre de sites participants est constant et le nombre d'infections déclarées est stable. Dans les autres régions, l'augmentation est liée en partie à l'augmentation annuelle du nombre de sites participants. Le profil de progression des gonocoques entre 2004 et 2009 est identique quelle que soit l'orientation sexuelle (figure 3). Le nombre de cas déclarés chez les hommes ayant des rapports avec des hommes est toujours supérieur au nombre de cas déclarés chez les hétérosexuels. Chez les hétérosexuels, le nombre de cas déclarés est toujours supérieur pour les hommes à celui des femmes.

Description des patients

Entre 2001 et 2009, le nombre de souches de gonocoques isolées dans le réseau RénaGo a augmenté chaque année (de 322 en 2001 à 1 422 en 2009). Parmi les 6 381 souches de gonocoques isolées durant cette période pour lesquelles une fiche d'informations a été envoyée, 2 796 (43,8%) provenaient de la région Île-de-France. Le sex ratio

homme / femme était de 6,5. L'âge médian était de 30 ans pour les hommes et de 24 ans pour les femmes (tableau 1). Les souches de gonocoques étaient majoritairement isolées au niveau de l'urètre chez l'homme (87%) et au niveau du col de l'utérus chez la femme (88%). Les souches anales représentaient 10% des souches isolées chez des hommes. Les infections étaient le plus souvent symptomatiques chez les hommes (73%). Chez les femmes, seules 48% des infections étaient symptomatiques, mais pour 43% l'information n'était pas renseignée.

La plupart des diagnostics ont été établis dans des lieux de consultation privés pour les hommes (63%) et publics pour les femmes (57%). Les prélèvements ont été effectués majoritairement par des médecins généralistes chez les hommes (64%) et par des gynécologues chez les femmes (50%).

Parmi les 1 297 cas d'infections à gonocoques déclarés entre 2004 et 2009 dans RésIST, 58% l'ont été en Île-de-France. Les hommes représentaient 91% des cas (tableau 1). Globalement, l'âge médian était de 28 ans, plus élevé en Île-de-France (30 ans) que dans les autres régions (26 ans). La majorité des patients infectés par le gonocoque sont nés en France (78% des femmes et 73% des hommes), alors que 6% des femmes et des hommes sont nés dans d'autres pays européens et que 12% des femmes et 15% des hommes sont nés en Afrique. Les hommes ayant des rapports avec des hommes représentaient

Figure 1 Évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif et par an (Ng/lab/an) selon le sexe, RénaGo, France, 1996-2009. / Figure 1 Trends for the average number of gonorrhoea infections isolated per year and per active laboratory (Ng/lab/an) by sex, RENAGO network, France, 1996-2009.

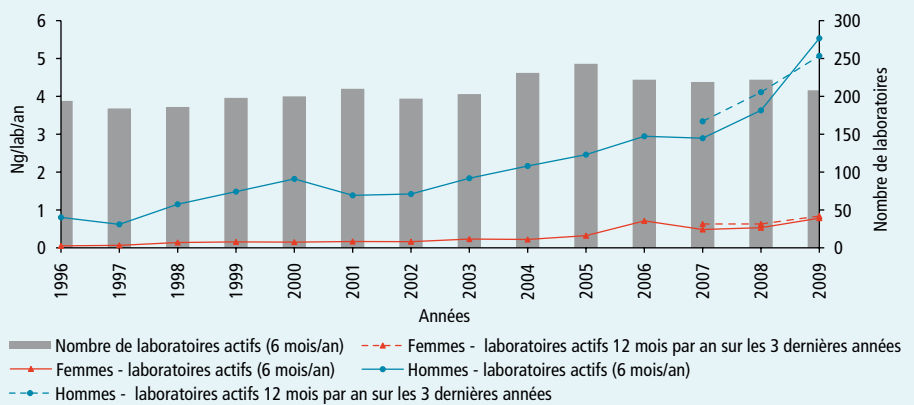


Figure 2 Évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif et par an (Ng/lab/an) selon la région, RénaGo, France, 1996-2009. / Figure 2 Trends for the average number of gonorrhoea infections isolated per year and per active laboratory (Ng/lab/an) by region, RENAGO network, France, 1996-2009.

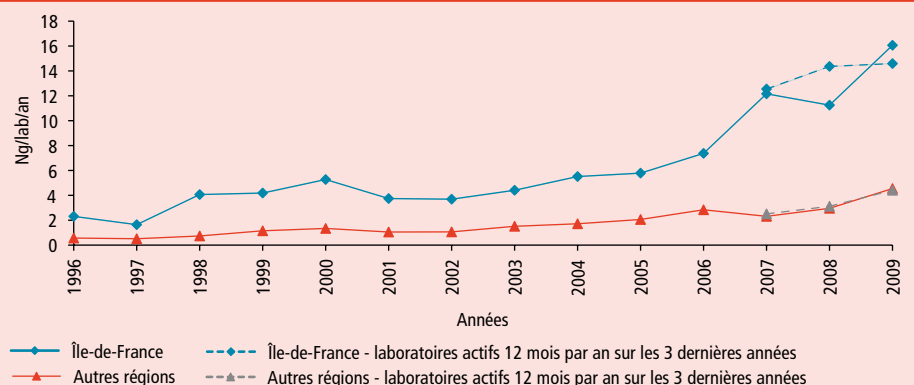
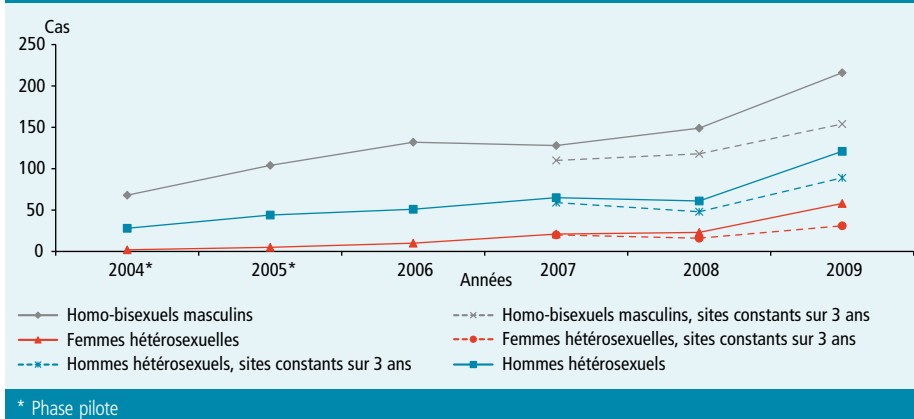


Figure 3 Évolution du nombre de cas d'infection à gonocoques selon l'orientation sexuelle, RésIST, France, 2004-2009 | Figure 3 New trends in number of cases of *N. gonorrhoeae* infections by sexual orientation, RESIST network, France, 2004-2009



63% des cas, les hommes hétérosexuels 28% et les femmes hétérosexuelles 9% (tableau 2). Le statut sérologique vis-à-vis du VIH était positif pour 14% des patients (séropositivité déjà connue pour 12% et découverte de la séropositivité lors du diagnostic de gonococcie pour 2%), négatif chez 72% et inconnu chez 14% des patients. L'analyse comportementale montre que l'utilisation systématique d'un préservatif était insuffisamment appliquée pour les pénétrations anales ou vaginales (respectivement 42% et 21%), et n'était pas adoptée pour la fellation (1%). Un traitement par l'antibiotique de référence (ceftriaxone) a été instauré dans 92% des cas d'infection à gonocoque.

Tableau 1 Caractéristiques des patients avec une infection à gonocoque à partir des données des réseaux Rénago (2001-2009) et RésIST (2004-2009), France | Table 1 Characteristics of patients with gonorrhoea based on data from the RENAGO (2001-2009) and RESIST networks (2004-2009), France

	Rénago 2001-2009 n=6 381 %		RésIST 2004-2009 n=1 297 %	
	Hommes (87%)	Femmes (13%)	Hommes (91%)	Femmes (9%)
Âge	30 ans [1-83]	24 ans [4-74]	29 ans [15-75]	22 ans [16-62]
Localisation du prélèvement* (culture positive)				
Anal	10	1	12	4
Cervical (+ vaginal)	—	88	—	88
Pharyngé	0	0	11	4
Urétral (+ urines)	87	5	89	17
Autres	2	6	0	0
Symptômes				
Signes cliniques	73	48	91	67
Sans signes cliniques	1	9	8	30
Non renseigné	26	43	1	2
Lieu de consultation				
Privé	63	43	0	1
Public	24	32	3	3
Cidist / Planning familial	13	25	97	96
Spécialité des médecins prescripteurs				
Médecin généraliste	64	35		
Dermatologue	17	8		
Gynécologue	4	50		
Proctologue	4	1		
Urologue	1	0		
Autres	10	5		

* Total >100% car isolement d'une souche au niveau de plusieurs sites de prélèvements

Résistance aux antibiotiques

Parmi les 6 381 souches de gonocoques isolées entre 2001 et 2009, 4 612 (74,9%) ont été testées pour la sensibilité aux antibiotiques par le CNR des gonocoques.

Le taux de résistance de haut niveau des gonocoques à la ciprofloxacine a augmenté de 2001 (6,8%) à 2006 (43,2%) puis a amorcé une diminution, il était de 35,8% en 2009. Aucune souche n'était résistante à la spectinomycine. Entre 2001 et 2009, toutes les souches étaient sensibles à la ceftriaxone et au cefixime. Cependant, on observait une diminution de la sensibilité à ces antibiotiques, qui semblait plus rapide pour le cefixime que pour la ceftriaxone. La proportion de souches avec une diminution de la sensibilité à la ceftriaxone, se traduisant par un glissement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au delà de 0,016 mg/l, augmentait de 1,7% en 2001-2003 à 8,7% en 2007-2009. Toutes les CMI restaient inférieures à 0,125 mg/l.

La proportion de souches avec une diminution de la sensibilité au cefixime a augmenté entre 2008

Tableau 2 Caractéristiques des patients avec une infection à gonocoque, réseau RésIST (2004-2009), France | Table 2 Characteristics of patients with gonorrhoea infection, RESIST network, 2004-2009, France

	RésIST 2004-2009 n= 1 297 %
Orientation sexuelle	
Homosexuels masculins	51
Bisexuels *	11
Hommes hétérosexuels	28
Femmes hétérosexuelles	9
Statut sérologique VIH	
Négatif	72
Positif connu	12
Découverte de séropositivité	2
Inconnu	14
Utilisation systématique du préservatif (les 12 mois précédents)	
Pour les fellations	24
Pour les pénétrations anales (entre hommes)	5
Pour les pénétrations vaginales (hommes)	92
Pour les pénétrations vaginales (femmes)	3
Traitement de la gonococcie	
Ceftriaxone	92
Cefixime	3
Spectinomycine	2
Autres	3

* Dont 1 femme

(10%) et 2009 (18%). Parmi les neuf souches ayant une sensibilité très diminuée au cefixime (CMI >0,125 mg/l), une a été détectée en 2008 et huit en 2009. Toutes les souches ont été isolées chez des hommes au niveau de l'urètre. Aucun cluster n'a été identifié, les neuf souches provenaient de huit régions différentes.

Discussion

Les systèmes de surveillance Rénago et RésIST permettent de suivre l'évolution des tendances temporelles et spatiales des infections à gonocoques et des caractéristiques des patients.

Les données de ces deux systèmes de surveillance convergent et indiquent une augmentation importante de l'incidence pour les deux sexes, quelle que soit l'orientation sexuelle, et ce dans l'ensemble des régions. On observe toutefois toujours une prédominance chez les hommes, en Île-de-France et chez les hommes ayant des rapports avec les hommes. Concernant la résistance aux antibiotiques, on note l'émergence récente d'une diminution de la sensibilité des souches aux céphalosporines.

La surveillance des infections gonococciques en 2009 montre une nette progression, accentuant l'augmentation observée ces dernières années. Cette évolution est cohérente avec l'évolution des urétrites masculines rapportée par le réseau Sentinelles® de médecins généralistes [5]. L'augmentation de ces infections aiguës et celle d'autres IST (syphilis) constitue un indicateur de la progression des comportements sexuels à risque. Les populations touchées ne se limitent plus au groupe initialement affecté (hommes, Île-de-France). Une extension vers les populations hétérosexuelles et dans les autres régions est observée.

La proportion importante de formes asymptomatiques chez la femme est à l'origine d'une sous-estimation du diagnostic pour cette population. Ce phénomène est renforcé par un test diagnostique (culture) moins sensible chez la femme, qui pourrait être lié à une difficulté des prélèvements au niveau de l'endocol où se niche le gonocoque. En conséquence, l'infection non diagnostiquée chez la femme pourrait entraîner la persistance de la transmission et la diffusion de ces infections. Dans un proche avenir, un nouveau test diagnostique par PCR couplé au diagnostic d'infection à *Chlamydia trachomatis* pourrait modifier les indicateurs et montrer une augmentation importante des infections chez les femmes témoignant de l'augmentation des détections. Ces modifications des techniques et pratiques diagnostiques seraient à prendre en compte dans l'interprétation des indicateurs.

La prépondérance des cas d'infection chez les hommes ayant des rapports avec des hommes constatée dans le réseau RésIST s'explique par les caractéristiques spécifiques des patients au sein du réseau. Les gonococcies déclarées dans RésIST sont en effet diagnostiquées chez des patients consultant les Cidist, caractérisés par des pratiques plus à risque d'acquisition d'IST et représentatifs de sous-groupes de population, alors que les diagnostics d'infection à gonocoques sont majoritairement réalisés par les médecins généralistes dans le réseau Rénago. L'orientation sexuelle n'est pas disponible

dans le réseau Rénago. Cependant, le réseau Sentinelles® regroupant des médecins généralistes, probablement proche du réseau Rénago pour le recrutement des patients, met en évidence un pourcentage plus élevé d'hétérosexuels consultant pour une urétrite masculine (88%) [5] que dans le réseau RésIST. Ces résultats confirment que les patients touchés par une infection à gonocoques ne se restreignent pas aux populations avec des pratiques à risque comme les hommes homosexuels. L'analyse de la sensibilité aux antibiotiques des gonocoques a mis en évidence une diminution de la sensibilité des souches aux céphalosporines. En Asie, l'apparition des souches résistantes à ces antibiotiques ces trois dernières années est documentée. En 2010, le CNR a identifié la première souche de gonocoque hautement résistante à la ceftriaxone en France. L'émergence de ces résistances et l'augmentation des échecs thérapeutiques qui pourrait en découler peuvent contribuer à l'augmentation de la transmission. L'étude réalisée en 2008 auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles® a montré que plus de 50% des médecins prescrivaient de la ciprofloxacine et 60% ne prenaient pas en compte la co-infection avec *Chlamydia trachomatis* trois ans après les nouvelles recommandations de l'Afssaps [6].

Ces résultats soulignent l'importance de rappeler et évaluer les bonnes pratiques diagnostiques et thérapeutiques. Une mise à jour des recommandations a été réalisée fin 2008 et diffusée à l'ensemble des professionnels de santé du secteur public et privé [7].

Conclusion

L'analyse des données de surveillance des infections à gonocoques montre une progression inquiétante. Cette évolution est le reflet d'une augmentation des comportements sexuels à risque. Elle laisse présager l'augmentation de la transmission d'IST plus graves, notamment du VIH, des hépatites B dans des populations jeunes moins averties de la nécessité de se protéger. L'application des recommandations de l'Afssaps pour la prise en charge de ces infections par le corps médical doit être accompagnée de la préconisation des mesures de prévention auprès du public pour diminuer la transmission des infections à gonocoques et plus largement celle des IST.

Remerciements

Nous remercions les laboratoires pour leur participation au réseau Rénago et les cliniciens des Ciddist du réseau RésIST participant au recueil des données des infections à gonocoques (liste sur le site web de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>).

Références

- [1] Gally A, Bouyssou A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(5-6):33.
- [2] Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect.* 2004;80:255-63.
- [3] Herida M, Desenclos JC, Martin IM, Goulet V, Laurent E, Sednaoui P. Increase of *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistance in France in 2001-2003. *Sex Transm Dis.* 2006;(33):6-7.
- [4] GRASP 2008 report. Trends in Antimicrobial Resistant Gonorrhoea. Health Protection Agency. London. 2009. Disponible à : http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1245914959952
- [5] Bilan annuel 2009 du réseau Sentinelles. Disponible à : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=39>
- [6] Prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétries non compliquées. Application des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétries non compliquées. Réseau Sentinelles-Inserm -UPMC UMR-S 707. Report p. 45. Disponible à : http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?rub=28&view=2008Falchi_sentinelle
- [7] Traitement antibiotique probabiliste des urétries et cervicites non compliquées. Afssaps. actualisation-octobre 2008. Disponible à : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/cbe108d870b0b9e38f3b40cdfde1d46.pdf

Régionalisation de la surveillance de la syphilis et d'autres IST : principes et premiers résultats en Languedoc-Roussillon (France), 2009

Cyril Rousseau¹ (cyril.rousseau@ars.sante.fr), Hugues Aumaître², Éric Picot³, Isabelle Brosson⁴, Vincent Tribout³, Delphine Viriot¹

1/ Cellule interrégionale d'épidémiologie Languedoc-Roussillon, Montpellier, France
2/ Centre Hospitalier de Perpignan, France
3/ Centre d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles, Montpellier, France
4/ Centre d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles, Nîmes, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le réseau RésIST rassemble les cliniciens volontaires pour signaler à l'Institut de veille sanitaire les cas de syphilis, gonococcies et lymphogranulomatoses ano-génitales. Depuis 2008, la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Languedoc-Roussillon pilote cette surveillance au niveau régional.

Méthode – Les modalités d'animation régionales sont décrites ainsi que les cibles prioritaires de la communication. Les données de signalements des infections sexuellement transmissibles (IST) sont décrites et comparées avec les années précédant la régionalisation de la surveillance.

Résultats – En 2009, la participation au réseau a nettement augmenté pour les centres de dépistage. Les données provenaient de 11 déclarants (centres de dépistage, hospitaliers et libéraux) contre moins de 5 en 2007 et 2008. On a observé une diversification des IST signalées, alors que le nombre de syphilis s'est stabilisé.

Conclusion – Ces résultats suggèrent un impact positif de la régionalisation de cette surveillance, avec un doublement de la participation et une diversification des pathologies rapportées. L'amélioration de la connaissance des dynamiques régionales permet de mieux cibler les priorités de santé publique en région.

Regionalization of syphilis and other sexually transmitted infections surveillance: principles and preliminary results in Languedoc-Roussillon (France), 2009

Introduction – RESIST is a network based on the voluntary participation of clinicians, who report cases of syphilis, gonorrhoeae and lymphogranuloma venereum. Since 2008, the Languedoc-Roussillon Regional Epidemiological Unit of the French Institute for Public Health Surveillance is in charge of its coordination.

Methods – Modalities of regional activities are described as well as the priority communication targets. Sexually transmitted infections (STIs) are described and compared with years preceding the regionalization of the survey.

Results – In 2009, participation in the network increased sharply. Data were provided by 11 medical partners (screening centres, private and hospital practice, or in specialized centers or in hospitals, while only five partners provided them in 2007 and 2008. A diversification of the notified STIs is observed, whereas the number of syphilis cases remained stable in spite of an increasing number of participants in surveillance.

Conclusion – The regionalisation of this surveillance seems to have a positive impact. The participation is increasing and there is a diversification of the reported diseases. Regionalisation allows a better knowledge of the regional trends, which can help choose public health priorities.

Mots clés / Key words

Syphilis, surveillance, infections sexuellement transmissibles, homosexuel masculin, régionalisation / Syphilis, surveillance, sexually transmitted infections, MSM, regionalization

Introduction

Dans un contexte de recrudescence de la syphilis, un dispositif de surveillance prospective, basée sur le volontariat, de trois infections sexuellement transmissibles (IST) : syphilis, gonococcie, lymphogranulomatose vénérienne (LGV), est piloté au niveau national depuis les années 2000. Son objectif est de décrire l'évolution de ces pathologies, leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques et comportementales, et de renforcer les partenariats avec les cliniciens impliqués dans le dépistage et la prise en charge des IST.

Seul un nombre limité de centres de dépistage participait à cette surveillance en Languedoc-Roussillon depuis 2002, posant la question de la représentativité des données obtenues et rendant délicat un suivi des tendances régionales.

En 2008, la Cellule interrégionale d'épidémiologie en région Languedoc-Roussillon (Cire) a repris le pilotage de cette surveillance au niveau régional. Le bénéfice attendu était un renforcement du réseau de déclarants (réseau de surveillance des IST appelé « RésIST ») et une meilleure connaissance des dynamiques régionales, permettant à l'Agence régionale de santé (ARS) de mieux cibler les priorités régionales tant du point de vue de l'adoption de son plan stratégique régional de santé (PSRS) que de la définition de l'offre de soins.

Cet article décrit la mise en œuvre de cette régionalisation, ses premiers résultats, et présente les questions qu'elle soulève.

Méthodes

Les cas d'IST inclus dans cette surveillance étaient :

- les syphilis précoces cliniques et biologiques dans leurs formes primaires, secondaires et latentes de moins d'un an ;

- les gonococcies accompagnées d'une mise en évidence de souches de *Neisseria gonorrhoeae* par culture à partir de tout prélèvement ;

- les LGV, évoquées en présence de signes cliniques de rectite ou ulcération ano-génitale avec PCR *chlamydia* positive.

Les déclarants potentiels étaient des cliniciens exerçant en structure de dépistage (centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (Ciddist), centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)), en structure hospitalière ou en ville. Par convention, tout clinicien signalant au moins une IST à l'Institut de veille sanitaire (InVS) fait partie du réseau RésIST.

Pour mettre en place la surveillance régionale, les cibles prioritaires identifiées ont été les structures de dépistage, certains services hospitaliers et une liste restreinte de médecins libéraux. Les 11 structures de dépistage de la région ont été ciblées (10 Ciddist-CDAG et 1 CDAG pour une région de 2,5 millions d'habitants comprenant 5 départements), ce qui représentait environ 20 cliniciens déclarants potentiels. Les responsables de 12 services hospitaliers, dont sept de médecine, trois de maladies infectieuses et deux de dermatologie, ont aussi été contactés, regroupant 30 déclarants potentiels. Une dizaine de médecins libéraux (généralistes, dermato-vénérologues, proctologues) ont aussi été

identifiés comme prenant en charge des IST ou l'infection VIH de façon régulière.

Un courrier d'invitation à participer au réseau, comportant un mode d'emploi simplifié du signalement (définitions de cas et modalités) ainsi qu'une adaptation régionale des supports de signalement, leur a été adressé. Cette démarche était complétée de visites sur site pour les services hospitaliers.

L'animation régionale de la surveillance a reposé sur un comité de suivi, composé de membres faisant partie des structures suivantes : Ciddist Montpellier, Ciddist Nîmes, Ciddist Perpignan, CHU Montpellier, CHU Nîmes, CH Perpignan, ARS et Cire Languedoc-Roussillon, et dont les rôles ont été :

- de valider la méthodologie pour faire connaître le réseau ;
- de discuter les résultats ;
- de participer à l'interprétation des tendances, avec la possibilité de formuler des propositions d'analyse.

Ce comité s'est réuni au moins une fois par an.

La Cire était destinataire des signalements qu'elle validait avant de les transmettre au niveau national. Elle assurait également la rétro-information au moyen d'un accusé de réception, de la diffusion de messages électroniques trimestriels rapportant la progression des signalements, ainsi que par le biais de la tenue de rencontres régionales organisées en lien avec l'ARS. Une plaquette régionale a été éditée en janvier 2010 pour présenter aux déclarants potentiels les résultats de l'année 2009, après un an de régionalisation.

Les données des signalements ont été saisies au niveau national avec une extraction biannuelle. Afin d'analyser l'effet de la régionalisation de la surveillance, une analyse descriptive des données de 2009 a été effectuée par centre et par clinicien déclarant. Les données ont été comparées à celles des années antérieures à la régionalisation. Elles ont aussi été comparées aux données des rapports d'activité 2009 des Ciddist/CDAG.

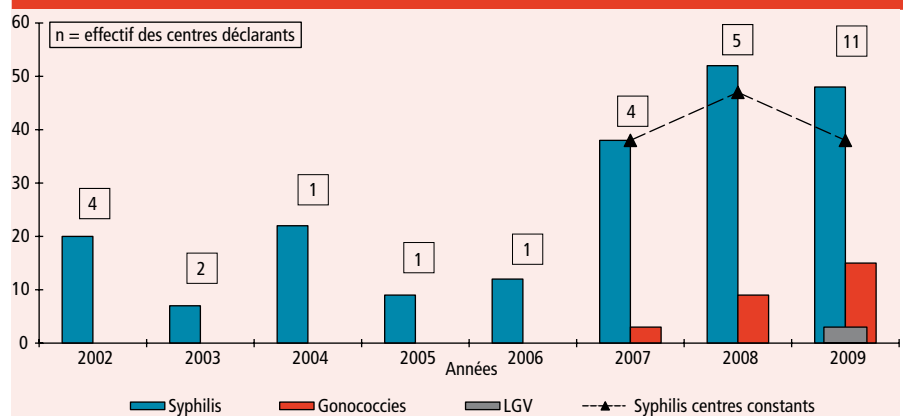
Résultats

Participation au réseau RésIST

En 2009, le nombre de sites déclarants est passé d'une médiane de deux sites entre 2002 et 2007 à 11, témoignant d'une forte augmentation par rapport aux années antérieures (figure 1). Un début d'augmentation était observé dès 2008 avec cinq sites déclarants. Le taux de participation des Ciddist et des CDAG s'est établi à 82% en 2009 (9 structures sur 11, dont 4 participaient pour la première fois). Un seul service hospitalier (maladies infectieuses) sur les 12 contactés a contribué au signalement avec six cliniciens participants. Deux praticiens libéraux sur 10 contactés ont signalé pour la première fois des IST en 2009, s'ajoutant à des praticiens ayant déclaré les années antérieures. Le total des praticiens signalant une IST en 2009 s'est élevé à 17 sur 60 déclarants potentiels sollicités, dont 40% n'avaient jamais participé au réseau RésIST.

Des disparités territoriales du nombre de signalements ont été observées (tableau 1), avec un

Figure 1 Évolution du nombre de cas d'IST par an. Réseau RésIST, Languedoc-Roussillon, 2002-2009 / Figure 1 Number of sexually transmitted diseases per year, RESIST network, Languedoc-Roussillon (France), 2002-2009



* LGV = Lymphogranulomatose vénérienne

Tableau 1 Nombre de cas d'IST par pathologie et par département. Réseau RésIST, Languedoc-Roussillon, 2009 / Table 1 Number and type of sexually transmitted diseases per district, RESIST network, Languedoc-Roussillon (France), 2009

	n (%)	Population légale 2008 n (%)	Syphilis primaire	Syphilis secondaire	Syphilis latente précoce	Gonococcie	LGV*
Aude	2 (3%)	358 293 (14%)	0	0	2	0	0
Gard	13 (20%)	709 776 (27%)	3	3	1	5	1
Hérault	31 (47%)	1 037 686 (39%)	3	11	7	9	1
Lozère	0 (0%)	81 083 (3%)	0	0	0	0	0
Pyrénées-Orientales	20 (30%)	450 239 (17%)	3	6	9	1	1
Ensemble région	66 (100%)	2 637 077 (100%)	9	20	19	15	3

* LGV : lymphogranulomatose vénérienne

nombre plus élevé de cas dans deux départements par rapport à leur poids démographique (Hérault et Pyrénées-Orientales), alors que les signalements ont été moins fréquents dans d'autres (Gard, Aude et Lozère).

Les signalements de cas de syphilis ont été comparés aux données issues des rapports d'activité 2009 des Ciddist/CDAG (figure 2) : la progression du taux de signalement des syphilis diagnostiquées dans ces structures est régulière depuis 2006 avec, en 2009, le signalement de la quasi-totalité des cas de syphilis vus en centres de dépistage.

Signalements d'IST

Soixante-six IST (48 syphilis, 15 gonococcies et 3 LGV) ont été rapportées en 2009, ce qui confirme une augmentation. Cette hausse paraît néanmoins modeste au regard de l'augmentation du nombre de sites déclarants.

On observe une diversification des diagnostics déclarés par rapport à la période antérieure à la régionalisation, avec l'apparition de cas de LGV, jamais signalées auparavant dans la région au sein de ce réseau, et une augmentation des signalements de gonococcies.

Le nombre total de syphilis déclarées a légèrement diminué en 2009 après avoir fortement augmenté entre 2006 et 2008. Une analyse de tendance à « centres déclarants constants » (pour les quatre centres ayant déclaré des IST) pour les années 2007 à 2009, montre que les signalements de syphilis fluctuent de 38 à 47, puis à nouveau à 38 cas, entre 2007 et 2009.

Les 48 personnes atteintes de syphilis en 2009 étaient majoritairement des hommes (sex-ratio de 11 hommes pour 1 femme, comparable aux données nationales), d'âge moyen compris entre 34 et 37 ans

[extrêmes : 18-62 ans], avec une nette prédominance des homosexuels et bisexuels masculins (tableau 2). La proportion de personnes chez qui une sérologie VIH était connue positive au moment du diagnostic de syphilis était de 33%.

Les hommes représentaient 93% des personnes ayant un diagnostic de gonococcie. Leur âge moyen était proche de 26 ans, nettement inférieur à l'âge des cas de syphilis rapportés. La répartition selon l'orientation sexuelle montrait la prédominance des homosexuels et bisexuels masculins (80%) ; aucune de ces personnes n'avait de diagnostic d'infection VIH au moment du diagnostic de la gonococcie.

Les personnes atteintes de LGV avaient une contamination homosexuelle et une notion d'infection à VIH dans deux cas sur trois. L'âge médian des patients était de 42 ans. *Chlamydia trachomatis* était mise en évidence par PCR et le génotypage de la souche a été effectué par le CNR des infections à *Chlamydiae* (Université Victor Segalen, Bordeaux).

Discussion-conclusion

Une forte augmentation de la participation des structures de dépistage à la surveillance a été observée en 2009, avec un taux de participation de 82% et une augmentation du nombre de cliniciens impliqués. Un début d'augmentation était noté dès 2008 avec cinq sites déclarants, pouvant s'expliquer par les effets de la loi de recentralisation d'août 2004 sur l'organisation des structures.

Le nombre de signalements a augmenté de façon moins importante que le nombre de déclarants en raison du recrutement de déclarants effectuant peu de signalements. Pour la syphilis, l'étude des rapports d'activité des centres de dépistage montre une

progression et, pour 2009, une bonne adéquation entre les signalements et les rapports d'activité confirmant l'adhésion des cliniciens. Alors que cette phase de régionalisation n'est opérationnelle que depuis un an, il paraît possible de tendre vers l'exhaustivité des signalements des IST par les Ciddist et les CDAG.

La régionalisation de la surveillance a donc des effets positifs, elle participe à une dynamique de progression du signalement des IST. Cette évolution est à mettre en relation d'une part avec les effets de la loi d'août 2004 instituant un pilotage régional par l'État, et d'autre part avec les actions nationales de promotion du réseau RésIST par l'InVS.

Avec 17 déclarants sur 60 cliniciens sollicités et 40% de nouveaux déclarants parmi eux, et au regard des moyens engagés par la Cire, cette stratégie paraît efficiente. Le passage à une deuxième étape visant à mobiliser plus de services hospitaliers et de praticiens libéraux est en cours. Cependant, malgré un ciblage et des visites sur site, cette augmentation de la participation est moindre au niveau hospitalier et des praticiens libéraux contactés. Le nombre important de déclarants potentiels au sein d'un service hospitalier suppose une action importante de sensibilisation et une organisation adéquate pour réaliser ce signalement.

Les disparités du nombre de signalements observées entre départements, indépendamment de leur poids démographique respectif, peuvent s'expliquer par une adhésion variable au dispositif, ainsi que par des différences d'attractivité. En effet, certains usagers, notamment dans les petites localités, peuvent préférer s'éloigner de leur domicile pour des raisons de confidentialité.

La diversification des signalements d'IST, avec une augmentation des gonococcies et l'apparition de diagnostics de LGV, correspond probablement aussi au renforcement de la sensibilisation des sites et de la motivation des cliniciens à signaler. Pour autant, les personnes suivies en milieu hospitalier sont sous-représentées dans ces données régionales, alors que des différences importantes existent entre les personnes dépistées à l'hôpital et celles qui fréquentent les centres de dépistage.

Les limites de représentativité des données rendent difficile l'interprétation des tendances régionales. Une analyse à centres constants suggère une tendance à la stabilisation du nombre de syphilis et peut correspondre au recul observé nationalement depuis 2008 [1], cette stabilisation n'étant observée qu'en 2009 dans la région Languedoc-Roussillon. La région Languedoc-Roussillon aurait donc une épidémie retardée par rapport à d'autres régions métropolitaines (Île-de-France, Nord-Pas-de-Calais). Une estimation de l'incidence régionale de certaines de ces IST devrait être l'objet de travaux à venir permettant de mobiliser une seconde source de données, comme les laboratoires d'analyse de biologie médicale et les laboratoires hospitaliers. Sous certaines limites liées à la complexité de l'interprétation de résultats biologiques, une approche de l'incidence des cas de syphilis et des gonococcies diagnostiquées en région est envisagée.

Figure 2 Comparaison des cas de syphilis signalés et des données issues des rapports d'activité des Ciddist et CDAG, Languedoc-Roussillon, 2009 / Figure 2 Comparison of notified syphilis and annual reports of CIDDIST and CDAG, Languedoc-Roussillon (France), 2009

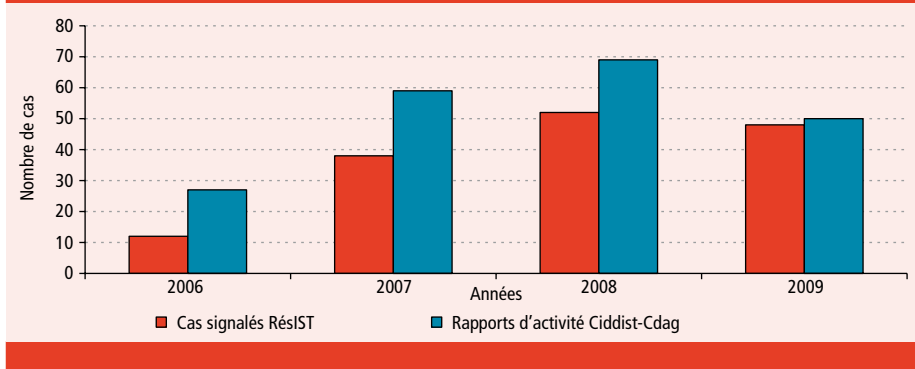


Tableau 2 Caractéristiques des cas d'IST en 2009, Réseau RésIST, Languedoc-Roussillon, 2009 / Table 2 Characteristics of sexually transmitted diseases. RESIST network. Languedoc-Roussillon (France), 2009

	Total*	Syphilis primaire	Syphilis secondaire	Syphilis latente précoce	Gonococcie	LGV**
Total cas	65	9	20	19	15	3
Homme	60	8	19	17	14	3
Femme	5	1	1	2	1	0
Âge moyen	33,8	33,9	36,9	35	26,1	45
Statut VIH						
VIH+	18	0	8	8	0	2
VIH-	47	9	12	11	15	1
Homo/bisexuel masculin (n)	(55) 85%	(7) 78%	(18) 90%	(16) 84%	(12) 80%	(3) 100%
Homme hétérosexuel (n)	(4) 6%	(1) 11%	(1) 5%	(1) 5%	(1) 7%	(0) 0%
Femme hétérosexuelle (n)	(6) 9%	(1) 14%	(1) 5%	(2) 11%	(2) 13%	(0) 0%

* Données manquantes pour un cas de syphilis ** Lymphogranulomatose vénérienne

La prédominance des modes de contamination homo et bisexuel pour les syphilis et gonococcies, ainsi que l'âge particulièrement jeune des personnes atteintes de gonococcie, sont des éléments préoccupants car ils témoignent de l'importance des pratiques à risque chez des personnes encore non contaminées par le VIH [2], avec un nombre de signalements augmentant comme au niveau national [3]. Une co-infection VIH est connue pour 33% des cas. Ceci est inférieur aux données nationales et peut s'expliquer par la faible représentation des services hospitaliers au sein du réseau RésIST en région Languedoc-Roussillon. Les personnes ayant un diagnostic de syphilis primaire étaient toutes négatives pour le VIH, ce qui est cohérent avec les données nationales du réseau RésIST [4]. Les consultations avec dépistage et diagnostic d'une IST

comme une gonococcie ou une syphilis précoce chez de jeunes patients non infectés par le VIH doivent clairement être mises à profit pour tenter d'agir sur les comportements et la gestion individuelle de la prise de risque sexuel.

Le renforcement des partenariats qui résulte de la régionalisation de la surveillance est donc aussi un élément favorable à une meilleure adaptation des actions de prévention menées par l'ARS et ses partenaires, ainsi qu'à une dynamique positive pour la Cire, en lien avec les cliniciens et acteurs locaux de santé publique.

Remerciements

À l'ensemble des équipes des Ciddist et des CDAG de la région, l'ensemble des participants à la surveillance, aux membres du comité de suivi, et au Dr E. Schwartzentruber, ARS Languedoc-Roussillon.

Références

- [1] Institut de veille sanitaire. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST) au 31 décembre 2009 - Rénago, Rénachla et RésIST. Données au 31 décembre 2009. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2011. 10 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [2] Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: A modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;(10):682-7.
- [3] Gallay A, Bouyssou-Michel A, Lassau F. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(5-6):33-6.
- [4] Bouyssou Michel A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Halioua B, Alcaraz I, et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(5-6):39-42.

L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible

Denise Antona (d.antona@invs.sante.fr), Marie-José Letort, Christine Larsen, Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

La France appartient aux pays de faible endémie vis-à-vis de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), avec une prévalence de l'Ag HBs estimée à 0,65% et une incidence des hépatites aiguës symptomatiques à 1/100 000 habitants. Le taux de mortalité imputable au VHB est estimé à 2,2/100 000 habitants. Mais plus de la moitié des personnes porteuses de l'Ag HBs ignore leur séropositivité et la transmission de l'hépatite B par voie sexuelle reste préoccupante. Elle constitue le principal mode de transmission de l'infection (plus de 35% des cas notifiés d'hépatites aiguës B symptomatiques).

Le fait que l'homme soit l'unique réservoir du virus permet d'envisager une prévention très efficace de cette infection par la vaccination. La capacité du vaccin à réduire l'incidence des hépatites aiguës B puis à diminuer le risque d'infection chronique est démontrée. Mais les couvertures vaccinales des nourrissons et des adolescents en France sont encore très insuffisantes, n'atteignant pas 50%. Il est donc impératif d'améliorer l'application des recommandations vaccinales, ciblant non seulement nourrissons et pré-adolescents, mais aussi les nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs et les personnes à risque accru d'infection par le VHB.

Ainsi, deux actions majeures de santé publique doivent être promues en France : augmenter la couverture vaccinale et améliorer les pratiques de dépistage de l'hépatite B avec recherche de l'antigène HBs chez les personnes susceptibles d'avoir été exposées à ce virus pour une prise en charge précoce et la mise en place de mesures de prévention (incluant dépistage des proches et vaccination contre l'hépatite B).

Mots-clés / Key words

Hépatite B, maladie sexuellement transmissible, épidémiologie, France / *Hepatitis B, sexually transmitted disease, epidemiology, France*

Introduction

On estime actuellement que deux milliards d'habitants de la planète sont infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie, et que 350 millions (8,5% de la population mondiale) sont porteurs chroniques du virus [1], constituant un réservoir permettant la continuité de la transmission virale. En raison de son évolution possible vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, l'infection

par le VHB constitue un problème majeur de santé publique, y compris dans les pays de faible endémie¹

¹ Il existe trois zones de prévalence du portage de l'Ag HBs : zones de forte endémie avec une prévalence $\geq 8\%$ (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, Bassin amazonien) ; zones de prévalence intermédiaire comprise entre 2 et 7% (Proche-Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays de l'Europe du Sud et de l'Est) ; zone de faible endémie avec une prévalence $< 2\%$ (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie).

comme la France. Dans les zones de forte endémie¹, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est supérieur à 60% et la majorité des infections sont acquises à la naissance ou au cours des premières années de vie. Dans les zones de faible endémie, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est inférieur à 20%, la contamination survenant surtout à l'âge adulte et la voie sexuelle étant le mode de transmission majeur [2].

Après un rappel sur les principaux modes de transmission de la maladie, nous présentons les données épidémiologiques de l'hépatite B en France, actualisées avec les données récentes de la surveillance.

Modes de transmission du VHB

L'infectiosité du VHB s'explique par sa présence et sa concentration élevée dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées : 10^8 à 10^9 virions par ml dans le sang, 10^6 à 10^7 /ml dans le sperme et les sécrétions vaginales, 10^5 à 10^7 /ml dans la salive. Il existe quatre principaux modes de transmission : la transmission sexuelle, la transmission percutanée, la transmission de la mère à l'enfant et la transmission lors de contacts proches non sexuels essentiellement intrafamiliaux sur une longue période de temps.

La voie sexuelle représente un mode de transmission fréquent entre une personne porteuse de l'antigène HBs et son partenaire. Dans les pays industrialisés, où l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier le multipartenariat et les relations homosexuelles ou bisexuelles, sont responsables d'au moins un tiers des nouveaux cas [3].

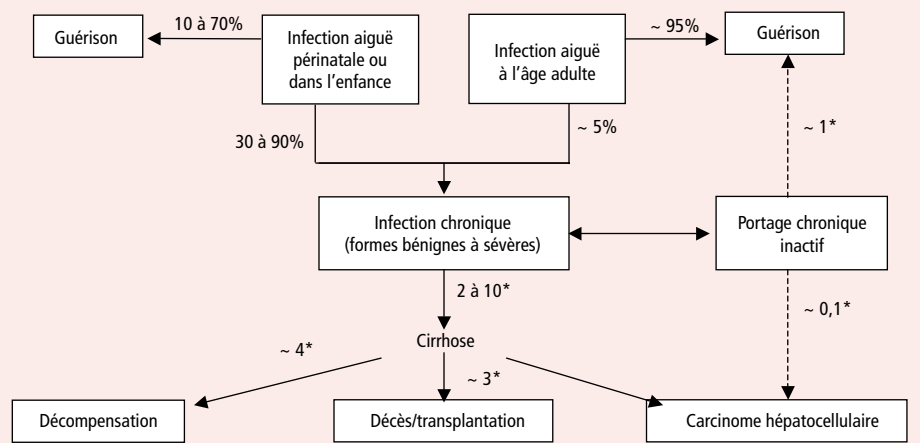
Les expositions percutanées à l'origine de transmission du VHB comprennent l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing mais aussi, lors des soins, la transfusion de sang ou de produits sanguins, l'utilisation de matériel médical contaminé. Dans les pays industrialisés, grâce à l'application des précautions universelles en milieu de soins, à la vaccination des personnels soignants ainsi qu'à la sélection des donneurs de sang et au dépistage des marqueurs de l'infection, les risques liés aux soins ou transfusionnels ont considérablement diminué voire pratiquement disparu.

La transmission verticale, de la mère infectée par le VHB à l'enfant au moment de l'accouchement, ainsi que le risque majeur de passage à la chronicité chez l'enfant ont été bien documentés, en particulier dans les pays à endémicité élevée [4]. La fréquence de ce mode de transmission a beaucoup diminué dans de nombreux pays, suite à l'instauration d'un dépistage systématique du VHB au cours de la grossesse et la sérovaccination à la naissance des nourrissons de mère infectée, voire à la vaccination systématique de tous les nouveau-nés comme aux États-Unis. Quant à la transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, elle pourrait survenir autour d'un porteur chronique du VHB, en présence de lésions comme des ulcérations ou abrasions buccales et d'expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir, etc.) [5].

Épidémiologie de l'hépatite B

L'infection se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique surtout dans la petite enfance. Si la guérison spontanée survient dans la majorité des cas (>90% chez l'adulte), deux types de complications peuvent survenir : une forme fulminante (moins de 1% des cas symptomatiques) et un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers une cirrhose et le carcinome hépatocel-

Figure 1 Évolution des infections aiguës par le VHB selon l'âge à la contamination / Figure 1 Trends of acute HBV infections according to age at infection



* Incidence pour 100 personnes-années

Source : 2002 EASL International Consensus Conference on Hepatitis B [6].

lulaire (CHC). Le risque de passage à la chronicité (persistance de l'antigène HBs, Ag HBs) est majeur en cas de contamination avant l'âge de 5 ans [6], mais existe toujours à l'âge adulte (figure 1).

La France fait partie des pays de faible endémicité, avec une prévalence du portage de l'Ag HBs estimée à 0,65% en 2004, soit 280 800 personnes atteintes, dont plus de la moitié (55%) l'ignore [7]. Lors de cette enquête, la prévalence des anticorps anti-HBc a été estimée à 7,30% (plus élevée chez les hommes : 8,33%, que chez les femmes : 6,33%), permettant d'estimer la fréquence d'un contact passé avec le VHB, sans préjuger de l'évolution vers la guérison ou le passage à la chronicité. Parmi les facteurs significativement associés au portage de ces anticorps, on retrouve l'usage de drogues par voie intraveineuse, un pays de naissance à endémicité modérée ou élevée, l'homosexualité, et la précarité².

Parmi les personnes prises en charge pour une infection par le VIH, la prévalence de l'infection par le VHB (Ag HBs+ ou ADN viral +) a été estimée en France en 2004 [8] à 7,0%, avec des différences selon les groupes de transmission du VIH (hétérosexuels : 5,3% ; usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) : 7,5% ; homosexuels/bisexuels : 9,2%). Dans cette enquête, la prévalence des anticorps anti-HBc en l'absence d'Ag HBs, était de 37,6%.

En 2001, le nombre de décès directement imputables au VHB a été estimé à 1 327, soit un taux de mortalité correspondant à 2,2/100 000 [9].

Depuis le rétablissement de l'hépatite aiguë B symptomatique dans la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) en 2003, moins de 200 cas sont notifiés chaque année dont la moitié aurait pu être évitée si les recommandations vaccinales avaient été mieux suivies [10]. En prenant en compte la sous-déclaration des cas, l'incidence annuelle des hépatites aiguës B symptomatiques a été estimée à 1/100 000 habitants, restant stable entre 2005 et 2009, avec une incidence de l'infection (formes asymptomatiques et symptomatiques) estimée à 3,8/100 000 habitants, soit 2 421 cas par

an en moyenne, dont 184 cas passeraient à la chronicité [11].

Parmi les 754 cas d'hépatite aiguë B symptomatique documentés entre 2005 et 2009, les hommes sont majoritaires avec un sex ratio H/F de 2,4 (532 hommes/222 femmes), les femmes étant plus jeunes que les hommes (âge médian : 34 ans *versus* 40 ans). Parmi ces cas, 359 (48%) ont été hospitalisés, dont 29 dans un tableau d'hépatite fulminante (8%) : 10 sont décédés en l'absence de greffe, 12 ont été greffés, 7 ont guéri spontanément.

Le tableau 1 résume les principales expositions potentiellement à risque, survenues dans les 6 mois précédant les signes d'hépatite aiguë, sans préjuger du mode effectif de la transmission (informations épidémiologiques complètes pour 730 cas). Aucune exposition n'a été retrouvée dans 30% des cas.

Les relations sexuelles à risque représentent 36% des expositions rapportées, et ce plus souvent chez les hommes (40,7%, qu'il s'agisse de relations hétéro ou homosexuelles), que chez les femmes (24,1%). La pratique du multipartenariat est retrouvée chez 24,1% des cas, plus élevée chez les hommes que chez les femmes (28,8% *versus* 13,0%). Parmi les cas, 8,1% signalaient avoir un partenaire porteur de l'Ag HBs (6,8% pour les hommes, 12% pour les femmes). Chez les hommes, la notion de relations sexuelles avec au moins un partenaire sexuel masculin est retrouvée pour 18,1% d'entre eux (93/514 hommes pour lesquels les informations épidémiologiques ont pu être collectées).

Les principaux autres facteurs de risque potentiels retrouvés dans les 6 mois précédant le diagnostic sont les voyages en pays d'endémie élevée (21,4% des cas), une exposition familiale (6,8%), la pratique de tatouage/ piercing (4,9%), la vie en institution (3,4%), l'usage de drogues (2,5%). Si la notion de soins invasifs a été retrouvée dans 8,6% des cas, il faut signaler qu'un seul cas de transmission au décours de soins (intervention chirurgicale) a été confirmé. Aucun des 3 cas d'infection périnatale identifiés n'avait été vacciné à la naissance, contrairement aux recommandations en vigueur (sérovaccination du nouveau-né en cas d'Ag HBs trouvé

² Marqueur indirect de précarité utilisé : être bénéficiaire de la couverture médicale universelle complémentaire (CMUc).

positif chez la mère, à l'occasion du dépistage obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse). Enfin, 57,5% des cas (420/730) avaient potentiellement une indication vaccinale et auraient donc pu être évités [10]. Les caractéristiques de ces cas sont comparables à celles des patients décrits en 1991-1994 [12] par le réseau Sentinelles® (Inserm), à l'exception d'un déplacement de l'âge à l'infection vers des tranches d'âge plus élevées (30-49 ans en 2005-2009, contre 20-29 ans en 1991-1994) (figure 2).

Cette différence pourrait s'expliquer en grande partie par l'impact de la politique vaccinale ; les jeunes adultes ont été, lors de leur adolescence entre

1995 et 1998, la population la plus vaccinée avec des taux de couverture vaccinale estimés entre 70 et 81% selon les départements enquêtés, et donc la mieux protégée contre l'hépatite B [13]. Cette vaccination reste néanmoins très mal appliquée en France, avec des couvertures estimées en 2007 à 42% pour les nourrissons de 24 mois, à 39% et à 42% respectivement à 11 ans et 15 ans [14;15].

Discussion

La France est un pays de faible endémie, avec une prévalence du portage de l'Ag HBs estimée actuellement à 0,65% dans la population adulte

métropolitaine, et une incidence annuelle des hépatites aiguës symptomatiques estimée à 1 pour 100 000 habitants et de l'infection par le VHB à 3,8 pour 100 000 habitants. La comparaison avec les estimations du milieu des années 1990 est en faveur d'une baisse importante de cette incidence ; en effet, l'incidence des hépatites aiguës symptomatiques était estimée à 10 pour 100 000 par le réseau Sentinelles® [12] avant la mise en place de la vaccination universelle, avec toutefois des méthodologies utilisées par chacun de ces systèmes de surveillance très différentes, rendant les comparaisons difficiles. Cette baisse semble avoir particulièrement concerné les jeunes adultes, chez lesquels les couvertures vaccinales obtenues à l'adolescence dans les années 1995-1998 ont été élevées.

La transmission de l'hépatite B par voie sexuelle reste toutefois préoccupante, constituant le principal mode de transmission de l'infection dans les pays industrialisés. Toutefois, le fait que l'Homme soit l'unique réservoir du virus permet d'envisager une prévention très efficace de cette infection par la vaccination. Des études menées dans de nombreux pays à forte endémie ont montré une diminution spectaculaire des prévalences des porteurs de l'Ag HBs avant et après les campagnes de vaccination [16]. La capacité du vaccin à réduire l'importance du portage chronique et donc celle du réservoir du virus est certaine. Des couvertures vaccinales élevées dans des pays de faible endémie ont démontré l'efficacité du vaccin pour diminuer le nombre des hépatites aiguës [17;18]. Mais il convient toutefois de rappeler que la diminution de l'incidence ne sera suivie qu'avec retard d'une diminution du nombre des personnes ayant une infection chronique par le VHB, et chez qui surviendront les complications tardives, cirrhose et/ou carcinome hépatocellulaire. Ainsi, même dans les pays où le suivi de l'incidence montre une nette tendance à la diminution du nombre de cas d'hépatite aiguë, le poids de la maladie lié aux contaminations passées reste important en termes de complications et de mortalité.

Il apparaît donc impératif, en France, d'améliorer l'application des recommandations vaccinales, non seulement la vaccination des nourrissons et des préadolescents ainsi que la sérovaccination des nourrissons nés de mère porteuse de l'Ag HBs, mais aussi la vaccination des personnes avec un risque accru de contracter l'hépatite B. Ainsi tout sujet non immun, contact sexuel ou familial d'un cas d'hépatite B aiguë ou d'un porteur chronique de l'Ag HBs, devrait être dépisté et recevoir le vaccin contre l'hépatite B. Les résultats de la surveillance montrent aussi la nécessité de rappeler et renforcer la recommandation de vaccination des personnes devant se rendre en pays d'endémicité élevée, encore mal appliquée.

Une amélioration de la couverture vaccinale des nourrissons contre l'hépatite B devrait pouvoir être observée dans un avenir proche. Elle semble s'être amorcée en 2007, puisque leur couverture a été évaluée à 42% (contre 29% à 35% au cours des deux années antérieures) ; de plus, le remboursement du vaccin hexavalent intervenu en

Tableau 1 Description des facteurs de risque potentiels, documentés au cours des 6 mois précédant le diagnostic (730 notifications d'hépatite B aiguë, France, 1er janvier 2005-31 décembre 2009, données InVS) / **Table 1** Description of potential risk factors, as documented for the 6 months time prior to diagnosis (730 notifications of acute hepatitis B, France, 1 January 2005-31 December 2009, source InVS)

Facteur de risque potentiel	Nombre de cas	%
Aucun	219	30,0
Risque sexuel	261	35,8
Partenaires multiples	176	24,1
Partenaire positif	61	8,4
Homme ayant des rapports sexuels avec un homme §	93	18,1
Voyage en pays d'endémie	156	21,4
Soins invasifs*	63	8,6
Transfusion	5	0,7
Chirurgie	22	3,0
Exploration invasive	24	3,3
Dialyse	3	0,4
Exposition familiale	50	6,8
Parent Ag HBs +	42	5,7
Cas hépatite B aiguë	14	1,9
Autres**	19	2,6
Usage de drogues	18	2,5
Intraveineuse	7	1,0
Pernasales	11	1,5
Risque périnatal	3	0,4
Vie en institution	25	3,4
Tatouage, piercing	36	4,9

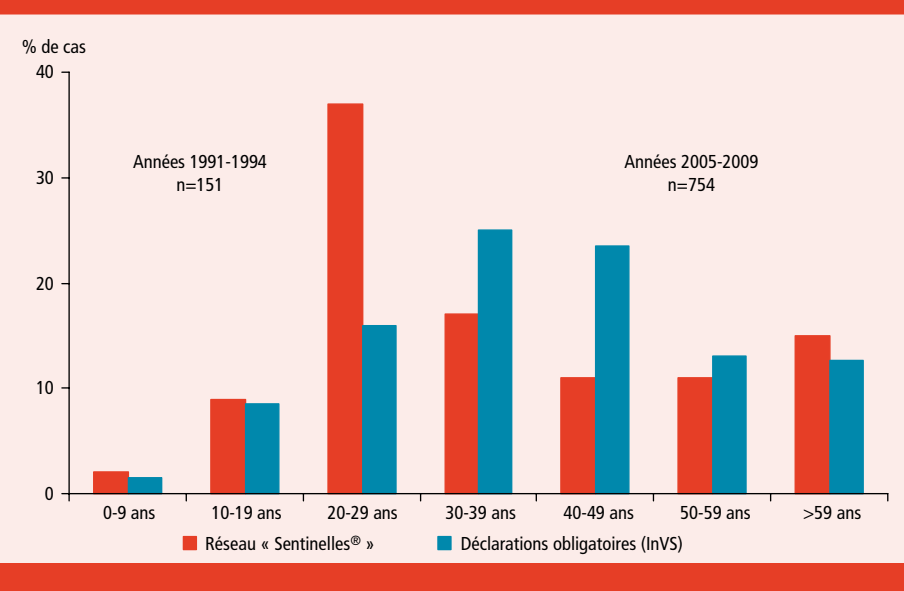
NB : les facteurs de risque évoqués pouvant être multiples, le total diffère de 100% et tous les pourcentages sont calculés sur le total des cas.

* Un seul cas pour lequel la transmission lors de soins a été confirmée.

**Mésothérapie, autosurveillance de glycémie, soins de pédicure, acupuncture (dont 4 cas authentifiés dans un « cabinet » de pratique illégale de l'acupuncture, avec confirmation de l'identité de la souche virale par le centre national de référence).

§ Pourcentage calculé sur les 514 cas masculins et non sur la totalité des 730 cas.

Figure 2 Comparaison de la distribution de l'âge des cas d'hépatite B aiguë observés par le Réseau Sentinelles® en 1991-1994 et des déclarations obligatoires en 2005-2009 / **Figure 2** Age distribution for acute hepatitis B cases: comparison between the "Sentinelles" network in 1991-1994 and mandatory notifications in 2005-2009



mars 2008 devrait en permettre une amélioration importante. Le recul est toutefois à ce jour insuffisant pour faire une évaluation valide. Les données de remboursement des vaccins ont permis d'estimer que 60% des enfants nés en 2008 ont reçu au moins une dose de vaccin hexavalent avant l'âge de 6 mois. Enfin, la proposition depuis le calendrier vaccinal de 2009 d'un schéma vaccinal alternatif à 2 doses chez les 11-15 ans devrait aussi avoir un impact positif sur la couverture des préadolescents, avant leur entrée dans une vie sexuelle active.

Par ailleurs, il est nécessaire que la population générale ait une meilleure connaissance de son statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite B. Il est nécessaire d'améliorer le dépistage ciblé vers les personnes à risque afin de permettre une prise en charge précoce, proposer un traitement si nécessaire, et de favoriser l'application de mesures de prévention autour des cas d'hépatite B aiguë et de portage chronique.

Ainsi, le Plan national de lutte contre les hépatites 2009-2012³ prévoit, dans la poursuite des actions engagées depuis 2005, de renforcer les actions de prévention ciblées selon les populations concernées : personnes exposées aux risques sexuels, usagers de drogues consultant dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, personnes originaires de pays de moyenne et forte endémie, professionnels de santé, femmes enceintes et nouveau-nés issus de mères infectées par le VHB, population carcérale. Le renforcement du dépistage, suivi d'une prise en charge médicale adaptée, est

indispensable pour réduire la morbi-mortalité des hépatites B. Ces recommandations sont également reprises de façon ciblée dans le Plan national de lutte contre le VIH-sida et les IST 2010-2014⁴.

Conclusion

Afin de lutter efficacement contre l'infection par le VHB, deux actions majeures de santé publique doivent être promues en France : augmenter la couverture vaccinale et améliorer les pratiques de dépistage de l'hépatite B avec recherche de l'Ag HBs chez les personnes susceptibles d'avoir été exposées à ce virus, pour une prise en charge précoce et la mise en place de mesures de prévention (incluant dépistage des proches et vaccination contre l'hépatite B).

Références

- [1] Viral Hepatitis B. In: Heymann DL Eds. Control of communicable diseases manual. Washington DC: APHA;2008:284-93.
- [2] Mast E, Mahoney FJ, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA Eds. Vaccines. Philadelphia: Saunders, 2004:299-337.
- [3] Van Houdt R, Bruisten SM, Koedijk FD, Dukers NH, Op de Coul EL, Mostert MC, et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: nationwide survey. J Med Virol. 2007;79(7):895-901.
- [4] Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):433-7.
- [5] Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet. 1989;1(8643):889-93.
- [6] EASL International consensus conference on hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva, Switzerland. J Hepatol. 2003;39:53-525.
- [7] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C

⁴ Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf

en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006:112 p.

[8] Larsen C, PIALOUX G, Salmon D, Antona D, Piroth L, Le Strat Y, et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. Bull Epidemiol Hebd. 2005;(23):109-12.

[9] Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, Méchain M, et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. Bull Epidemiol Hebd. 2008;(27):237-40.

[10] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebd. 2010;(14-15):121-72.

[11] Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. Bull Epidemiol Hebd. 2009;(20-21):196-9.

[12] Flahault A, Dreau H, Farran N, Carrat F, Chauvin P, Massari V, et al. Épidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale - Bilan du réseau "Sentinelles" en 1996. Bull Epidemiol Hebd. 1997;(33):149-51.

[13] RNSP, Cellules interrégionales d'épidémiologie, SPSFE. Evaluation de la couverture du programme de vaccination hépatite B dans les collèges. Bull Epidemiol Hebd. 1997;(51):225-7.

[14] Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbert JB, Lévy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24^{ème} mois, France, 2004-2007. Bull Epidemiol Hebd. 2010;(31-32):330-3.

[15] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Bull Epidemiol Hebd. 2007;(6):45-9.

[16] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol. 2003;39:S64-S9.

[17] Mele A, Tosti ME, Mariano A, Pizutti R, Ferro A, Zotti C, et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. Clin Infect Dis. 2008;46(6):868-75.

[18] CDC. Surveillance of acute viral hepatitis - United States, 2006. MMWR Surveill Summ. 2008;57(SS-2):1-24.

Évolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à *Chlamydia trachomatis* à souches non L en France, 2002- 2009

Maïthé Clerc^{1,2}, Anne Gallay³, Laure Imounga^{1,2}, Chloé Le Roy^{1,2}, Olivia Peuchant^{1,2}, Cécile Bébéar^{1,2}, Véronique Goulet³, Bertille de Barbeyrac (bertille.de.barbeyrac@u-bordeaux2.fr)^{1,2}

1/ Université de Bordeaux, USC Infections humaines à mycoplasmes et *chlamydiae* ; Centre national de référence des infections à *chlamydiae*, Bordeaux, France
2/ INRA, USC Infections humaines à mycoplasmes et *chlamydiae* ; Centre national de référence des infections à *chlamydiae*, Bordeaux, France
3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance de la lymphogranulomatose vénérienne rectale (LGV) permet de décrire l'évolution du nombre de cas depuis son émergence en 2003 jusqu'à fin 2009 en France.

Méthodes – La surveillance s'appuie sur un réseau de laboratoires. Le génotypage des échantillons rectaux positifs pour *Chlamydia trachomatis* permet de différencier les cas de LGV dus à des souches de génovar L, des cas d'infection rectale à souches de génovar non L (D-K). L'âge du patient et le statut VIH sont les seules données disponibles.

Résultats – Le nombre de LGV augmente en 2007 (170 cas) et 2008 (191 cas) par rapport à 2005 (117 cas) et 2006 (140 cas) et diminue en 2009 avec 160 cas. Le diagnostic est réalisé chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), séropositifs pour le VIH dans 90% des cas. Une LGV rectale chez une femme et quelques cas de LGV non rectales ont pu être mis en évidence.

Trends of rectal lymphogranuloma venereum and rectal infection with non LGV *Chlamydia trachomatis* strains in France, 2002- 2009

Introduction – Following the emergence of rectal lymphogranuloma venereum (LGV) in 2003, the implementation of the surveillance system enables to describe trends and characteristics of cases reported in France up to 2009.

Methods – Surveillance is based on a laboratory network. The genotyping of rectal samples positive for *C. trachomatis* allows the differentiation between LGV cases (L1, L2 and L3) and rectal infection caused by non LGV strains (D-K). Patients' age and their HIV status are the only data available.

Results – The number of LGV increased in 2007 (170 cases) and 2008 (191 cases) compared to 2005 (117 cases) and 2006 (140 cases), and

Conclusion – Il faut rester prudent sur l'interprétation de la décroissance observée en 2009. En effet, les données 2010 ne montrent pas un recul de l'infection au sein de la communauté homosexuelle masculine et, de plus, montrent que l'épidémie jusque là restreinte aux HSH VIH+, semble s'étendre aux HSH VIH-. Le suivi en 2011 permettra de confirmer ou non cette progression. Enfin, l'observation d'un cas féminin montre que le passage dans la population hétérosexuelle est possible même s'il reste pour l'instant exceptionnel.

Mots clés / Key words

Chlamydia trachomatis, lymphogranulomatose vénérienne rectale, infection rectale / *Chlamydia trachomatis*, rectal lymphogranuloma venereum, rectal infection

Introduction

Après les premiers cas rapportés fin 2003 à Rotterdam, l'épidémie de lymphogranulomatose vénérienne (LGV) rectale à *Chlamydia trachomatis* s'est répandue dans toute l'Europe et une surveillance des cas a progressivement été instaurée, d'abord aux Pays-Bas, puis au Royaume-Uni et en Allemagne. Il est dorénavant possible de suivre la situation de cette affection dans au moins neuf pays européens [1]. La France et le Royaume-Uni rassemblent le plus grand nombre de cas, qui continue d'augmenter. La mise en place de la surveillance a commencé en France dès 2004.

L'agent causal est *C. trachomatis* de sérovar L (L1, L2 ou L3). Endémique dans certaines régions d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud dans sa forme génitale, cette infection se manifeste le plus souvent sous la forme d'une adénite inguinale, satellite du chancre initial qui passe généralement inaperçu. L'épidémie actuelle, attribuée presque exclusivement au sérovar L2b, se caractérise par des symptômes de rectites sévères et touche principalement des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), souvent co-infectés par d'autres agents d'infections sexuellement transmissibles (IST) comme le VIH, l'hépatite B et la syphilis. Le diagnostic bactériologique de LGV n'est pas aisé, car il nécessite le typage de la souche par des techniques de biologie moléculaire utilisées seulement dans quelques laboratoires, dont le Centre national de référence (CNR) des *chlamydiae* en France. L'objectif de cet article est de présenter les données épidémiologiques sur la LGV rectale en France jusqu'à fin 2009 et de décrire le nouveau système de surveillance qui a démarré en 2010. Jusqu'en 2009, les données cliniques et comportementales n'étaient pas disponibles.

Méthodes

Des laboratoires volontaires envoient au CNR tous leurs échantillons rectaux pour lesquels la recherche de *C. trachomatis* est positive par PCR. Le génotypage des échantillons effectué au CNR permet de distinguer les cas de LGV (type L1, L2 ou L3) des cas d'infections rectales à *C. trachomatis* de type non L (type D à K). Jusqu'à fin 2009, le typage des souches dans les échantillons rectaux était regroupé par trimestre. Quelques échantillons d'une origine autre qu'ano-rectale appartenant à des HSH ont également été typés.

Les laboratoires impliqués dans cette surveillance sont essentiellement :

– trois laboratoires parisiens : un laboratoire d'analyse de biologie médicale (LABM) situé dans le quartier du Marais, l'Institut Fournier et le laboratoire de l'Hôpital Saint-Louis, travaillant soit avec un Centre d'information de diagnostic et de dépistage des IST (Ciddist), soit avec des consultations de dermatologie ou des consultations spécialisées dans la prise en charge du sida. Le CNR procède à un ramassage trimestriel des échantillons rectaux positifs provenant de ces trois laboratoires, qui ont été choisis pour leur implication forte dans le diagnostic des IST et leur grand nombre d'échantillons ano-rectaux analysés ;

– des laboratoires en régions qui envoient leurs échantillons ponctuellement ;

– le laboratoire Cerba qui reçoit des échantillons de toute la France métropolitaine et hors métropole. En 2009, tous les échantillons ano-rectaux positifs du Cerba sont parvenus au CNR.

Aucune méthode de génotypage n'étant disponible, toutes les méthodes utilisées par le CNR sont mises au point dans le laboratoire du CNR, soit expérimentalement soit d'après les données de la littérature. Deux méthodes sont utilisées : l'une précise mais longue de PCR-RFLP du gène *omp1* [2] qui permet de typer le sérovar ; l'autre rapide de PCR en temps réel, qui permet de préciser uniquement si la souche est de sérovar L ou non [3]. L'identification du variant L2b se fait par séquençage du domaine variable 2 du gène *omp*. Il a été réalisé sur un tiers des souches environ [4].

Afin de surveiller la dissémination éventuelle des souches de LGV dans la population tout-venant, le CNR a typé, par la méthode rapide, 4 848 échantillons uro-génitaux positifs à *C. trachomatis* entre 2004 et 2009. Ces échantillons provenaient d'une part du LABM parisien et avaient été prélevés en 2004 et 2005 (n=716) ; d'autre part du laboratoire Cerba couvrant l'ensemble du territoire français et prélevés consécutivement de 2007 à 2009 (n=3 339) ; et enfin de tous les échantillons testés positifs dans notre laboratoire à Bordeaux de 2005 à 2009 (n=793). Les échantillons uro-génitaux et rectaux avaient ainsi la même origine géographique et couvraient la même période.

Lors de la mise en route du système de surveillance en France en 2004, une enquête rétrospective des cas antérieurs a été faite dans les trois laboratoires parisiens concernés par la surveillance (30 cas recensés depuis 2002).

decreased in 2009 with 160 cases. All cases were men who have sex with men (MSM), and 90% were HIV positive. A rectal LGV in a woman and some non-rectal LGV were identified.

Conclusion – *The decrease observed in 2009 is not significant. The 2010 data indicate an increase of cases in the MSM population, not only in MSM HIV+ but also in MSM HIV-. The 2011 survey will confirm or not this observation. Finally, the occurrence of LGV in a woman shows that the infection may pass through the heterosexual population even if this remains unusual.*

Résultats

Évolution des infections rectales à *C. trachomatis*, souches L (LGV) et non L

Depuis 2003, le CNR a reçu pour typage 1 379 échantillons ano-rectaux positifs en PCR pour *C. trachomatis* : 29 pour les années 2002-2003, 136 en 2004, 185 en 2005, 232 en 2006, 257 en 2007, 301 en 2008 et 238 en 2009. Sur les 1 379 échantillons reçus, 86 (6,2%) n'ont pas été typés car ils n'ont pas pu être amplifiés par la PCR du gène *omp1*. Le nombre total de cas de LGV s'élève à 902 pour les années 2002 à 2009 (figure 1). On observe une légère baisse du nombre de cas de LGV en 2009 (160 cas) par rapport à 2008 (191 cas) et 2007 (170 cas). La plupart des cas sont identifiés à Paris : 831 viennent de Paris (92%) et 71 de province (figure 2). Parmi les échantillons du Cerba issus de la France entière, métropole et hors métropole, les cas de LGV rectale détectés entre 2007 et 2009 sont au nombre de 38 et, malgré le recueil des prélèvements sur toute la France, seuls 5 cas sur 38 (13%) proviennent de province. Dans l'ensemble des échantillons du Cerba, 42% viennent d'Île-de-France et 58% de province. La proportion de souches L est de 3,5% en Île-de-France comparée à 0,4% pour la province, indiquant donc une proportion 10 fois plus élevée de LGV parmi les prélèvements provenant d'Île-de-France que parmi les prélèvements de laboratoires situés en province.

Le nombre d'infections rectales à sérovar non L est de 67 en 2009, 91 en 2008 et 76 en 2007. Le nombre total d'infections rectales à souche non L pour les années 2002-2009 est de 391 cas. La comparaison des fréquences d'isolement des différents sérovares montre que les sérovares D (35,2%), G (29,5%) et J (17,3%) sont les plus fréquents. Le sérovar E, majoritaire dans les prélèvements génitaux (41,6% chez les hommes), ne représente que 10,3% des cas d'infection rectale.

Entre 2007 et 2009, le statut VIH était connu pour 278 (69,1%) des 402 patients suivis dans deux laboratoires parisiens. Sur ces 278 patients, 83% étaient VIH+. Parmi les patients suivis dans ces deux laboratoires parisiens, l'association avec l'infection à VIH est plus fréquente chez les 199 patients ayant une LGV (90% des cas) que chez les 79 patients ayant une infection rectale à *C. trachomatis* non L (68% des cas) (p<0,05). Pour cette même période, l'âge des patients est documenté dans 604 cas, la

Figure 1 Évolution annuelle du nombre de cas de lymphogranulomatose vénérienne rectales (LGV) et du nombre d'infections rectales à *Chlamydia trachomatis* souche non L en France entre 2002 et 2009 / Figure 1 Trends in the annual number of LGV and non L *Chlamydia trachomatis* proctitis, France, 2002-2009

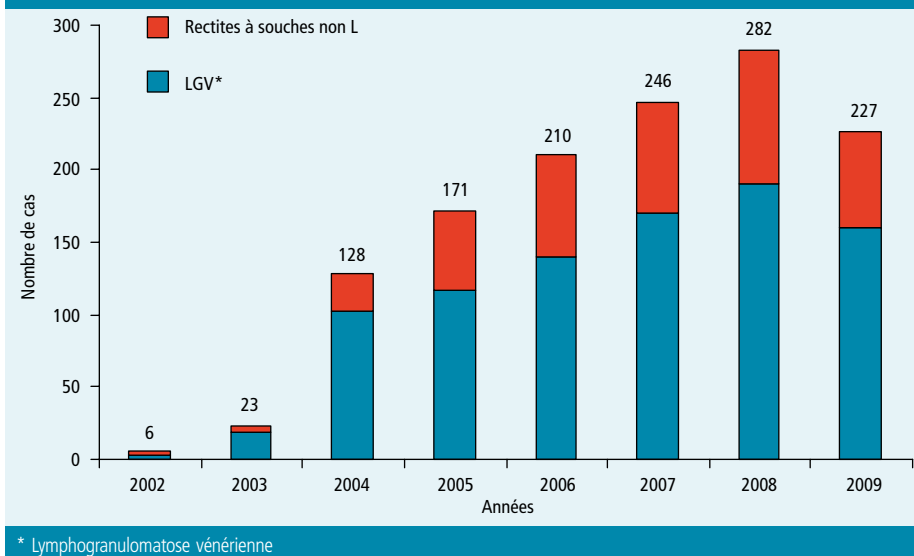
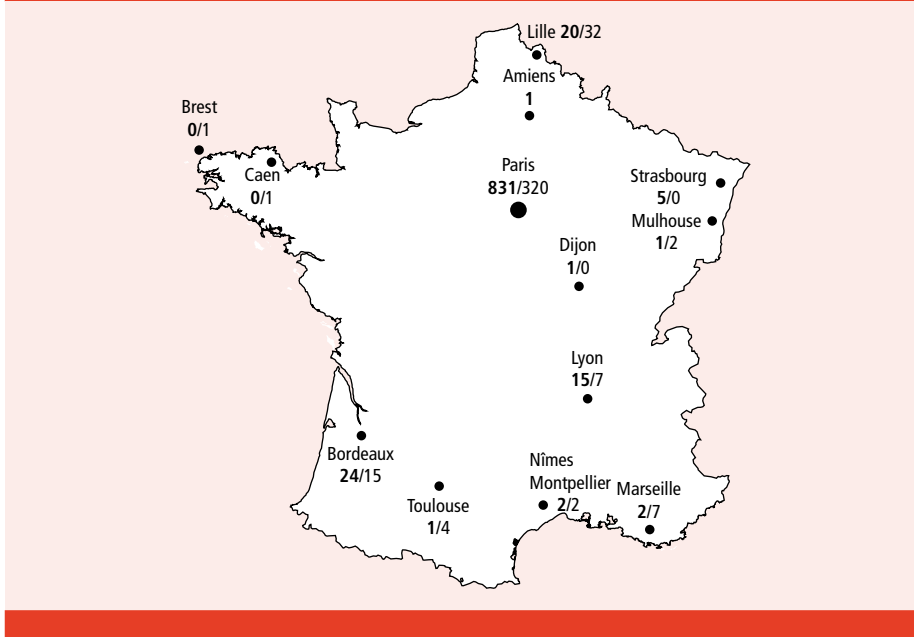


Figure 2 Répartition en France métropolitaine du nombre de cas de LGV (902) et d'infections rectales à *C. trachomatis* souches non L (391) entre 2002 et 2009 selon le lieu d'implantation du laboratoire participant / Figure 2 French distribution of *Chlamydia trachomatis* LGV (902) and non LGV cases (391) between 2002 and 2009, based on the location of the participating laboratory



moyenne d'âge est de 39 ans (19-63) chez les patients ayant une LGV et de 35 ans (18-62) chez les patients ayant une infection rectale à *C. trachomatis* non L ($p < 0.05$).

Découverte fortuite d'un cas de LGV rectale chez une femme

Tous les cas de LGV ou d'infection rectale à souche non L sont des cas masculins excepté un cas découvert fortuitement. Il s'agissait d'un échantillon rectal datant d'avril 2009 positif avec une souche L2b chez une femme présentant des signes cliniques sévères d'ano-rectite. Cette personne fréquente le milieu du libertinage et a 10 à 15 partenaires sexuels par mois, masculins et féminins.

Recherche de la présence de LGV dans la population générale

Sur les 4 848 échantillons uro-génitaux positifs à *C. trachomatis* provenant de 2 902 femmes et

1 946 hommes entre 2004 et 2009, seuls 3 échantillons urétraux masculins se sont révélés positifs par la PCR spécifique L. Le comportement sexuel de ces 3 cas est inconnu. Aucun cas féminin n'a été trouvé.

LGV non rectale

Dans le cadre de la surveillance de la LGV, le CNR reçoit des échantillons positifs à *C. trachomatis* provenant d'HSH mais d'origine autre qu'ano-rectale. Depuis le début de l'épidémie, le CNR a détecté 16 cas de LGV génitale avec ulcération et adénopathie inguinale, 4 cas de souches L2 dans l'urètre et 1 cas dans la gorge, répartis équitablement sur les six années de surveillance.

Discussion

De 2003 à 2008, le nombre de cas de LGV en France n'a cessé d'augmenter. En 2009, on observe une diminution du nombre de cas, probablement

due à une perte d'échantillons ano-rectaux adressés au CNR secondaire à une restructuration de certains hôpitaux parisiens spécialisés en proctologie. Il convient donc d'être prudent avant de parler de décroissance de l'épidémie, d'autant que les résultats de 2010 semblent indiquer que l'épidémie se poursuit. Le nombre de cas de LGV rectales enregistré par le réseau de surveillance demeure probablement sous-estimé. D'une part, seuls les cas confirmés par génotypage sont retenus et, d'autre part, un faible nombre de centres et de laboratoires participe. Les centres parisiens déclarent la grande majorité des cas et les données ne reflètent probablement pas l'étendue de l'épidémie dans les autres grandes villes. Cependant, bien que les demandes de typage venant de la province augmentent régulièrement, de 1 en 2004 à 6 en 2005, 17 en 2006, 22 en 2007, 32 en 2008 et 34 en 2009, la répartition des cas de LGV Paris-province reste identique. Une revue récente [5] montre que cette infection ano-rectale de LGV continue sa progression non seulement en Europe mais aussi au Canada et aux États-Unis. Dans tous ces pays, l'infection est décrite presque exclusivement chez les HSH, VIH+ non immunodéprimés dont un certain nombre ont découvert leur séropositivité au moment du diagnostic de LGV. Le caractère épidémique de l'infection semble être confirmé par le typage MLST de souches circulantes en Europe et aux États-Unis [6]. Il s'agit bien d'une souche clonale de type L2b, déjà présente dans les années 1980 à San Francisco et qui s'est répandue ces 10 dernières années en Europe. En France, toutes les souches séquencées sont de type L2b.

En l'absence de données cliniques sur les patients, il n'est pas possible de décrire avec précision les manifestations cliniques de cette infection. Cependant, à Bordeaux, l'analyse de 52 cas recensés entre 2003 et 2010 montre que les cas de LGV rectale se caractérisent essentiellement par des douleurs rectales, des écoulements purulents, des faux besoins et parfois une altération de l'état général. En France, d'autres formes cliniques ont été observées. Nous avons relevé 20 cas de LGV génitales, dont 16 cas d'ulcérations génitales associées ou non à des adénopathies inguinales et 4 cas d'urétrites. La détection d'une souche L dans la gorge montre qu'il est nécessaire de rechercher la présence de *C. trachomatis* dans cette localisation, porte d'entrée lors de rapports buccaux. Au Royaume-Uni, sur plus de 800 cas de LGV ano-rectales, il a été noté 13 cas de LGV génitales avec adénopathies ou urétrites à souche L [1].

La LGV rectale reste presque exclusivement masculine. En l'absence de données comportementales, il est difficile d'affirmer qu'elle touche uniquement les HSH, mais la fréquentation de certains centres et laboratoires par des HSH, la nature ano-rectale des échantillons, le profil presque exclusivement masculin est très en faveur d'un comportement homosexuel ou bisexuel. Dans la cohorte bordelaise de 52 cas, 46 patients (88,4%) ont déclaré avoir des rapports homosexuels, 4 (7,7%) des rapports bisexuels et 2 (3,8%) des rapports hétérosexuels.

Un petit nombre de cas hétérosexuels a été décrit, notamment chez des couples en Espagne [7] et au Portugal [8]. Chez la femme, la forme clinique était une cervicite à souche L. Dans notre surveillance de la dissémination des souches L dans la population générale, sur 4 848 échantillons testés, des souches L n'ont été identifiées que dans 3 échantillons urétraux, appartenant à des hommes dont le comportement sexuel n'est pas connu [9]. Cependant, le cas féminin que nous décrivons montre que la transmission hétérosexuelle est possible. Il s'agit du premier cas féminin de LGV ano-rectale avec la souche épidémique observé en France et, à notre connaissance, en Europe. Peu d'études sont conduites chez la femme. Récemment, Setupathi *et al.* [10] ont montré que, parmi 160 écouillons anaux féminins, 12,5% étaient positifs à *C. trachomatis* et aucun à souche L. De même, Geiser *et al.* [11] et Waalboer *et al.* [12] n'ont pas identifié de souche L parmi les échantillons ano-rectaux féminins testés.

Dans ce protocole de surveillance, il n'est pas possible d'identifier des facteurs de risque. Dans la littérature, les facteurs de risque identifiés sont la fréquentation de partenaires multiples et anonymes, l'utilisation de partenaires multiples et anonymes, l'utilisation et le partage de jouets sexuels, la pratique du *fisting*, l'utilisation de lavement anal et la séropositivité VIH. Parmi les facteurs de risques comportementaux des homosexuels ayant une LGV rectale par comparaison à ceux ayant une infection rectale à *C. trachomatis* à sérovars non L, le *fisting* et l'utilisation de lavement anal apparaissent comme les facteurs de risque principaux [13;14]. La différence d'âge très significative entre les populations infectées par des souches L et celles infectées par des souches non L peut s'expliquer par le changement des pratiques sexuelles avec l'âge et notamment une prise de risque plus importante. Le *barebacking* (recherche de contacts sexuels sans protection) avec un partenaire occasionnel est une pratique sexuelle qui est moins décrite chez les jeunes d'après le dernier Net Gay Baromètre (<http://www.gaystudies.org/NGB2009FR/>). Dans ce contexte de comportement sexuel à risque, il est à noter le lien de l'infection rectale à *C. trachomatis* avec les autres IST. Dans la cohorte bordelaise, plus de la moitié des cas avait une IST concomitante (condylome 60%, herpès 20%, syphilis 20%), aussi bien dans les cas de LGV rectales que dans les cas d'infection rectale à souche non L.

Afin d'améliorer la prise en charge et de recueillir des données cliniques et comportementales, le CNR a élaboré une nouvelle stratégie de surveillance plus réactive, en partenariat avec les laboratoires et les cliniciens qui collaboraient déjà avec le CNR et l'Institut de veille sanitaire. Cette nouvelle modalité a démarré en 2010. Les laboratoires adressent au

CNR leurs échantillons ano-rectaux positifs en PCR pour *C. trachomatis*, accompagnés d'une fiche de résultats de laboratoire documentant les IST associées, dès le jour de leur identification. Dès réception, le CNR effectue le typage par la méthode rapide de PCR en temps réel spécifique du sérovar L. Le résultat est faxé le jour même au laboratoire et le clinicien reçoit le résultat par courrier avec une fiche de renseignements cliniques à renvoyer au CNR ainsi qu'une note d'information et une demande de consentement de recueil de données à faire signer par le patient. Fin 2010, le nombre de cas est équivalent à celui de l'année 2008, ce qui montre que l'épidémie se poursuit. Cette surveillance a permis d'identifier 3 cas de récurrence sur 5 à 6 mois, montrant que cette infection ne protège pas contre les recontaminations. De plus, une amorce de changement dans le profil des individus semble se dessiner en 2010 en France. En effet, le nombre d'individus VIH+ ayant une LGV diminue et n'est plus que de 82%, ce qui pose la question de la prise de risque des HSH VIH-. Les documents nécessaires au fonctionnement du réseau peuvent être consultés et imprimés à partir du site web du CNR : <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/>

Le diagnostic et le traitement précoce de l'infection devraient permettre d'éviter les complications de la LGV non traitée et d'interrompre la chaîne de transmission. En l'absence de tests spécifiques de la LGV, il est proposé de traiter tout patient ayant un tableau clinique compatible, c'est à dire rectite ou ulcération génitale avec lymphadénopathie, comme une LGV, d'autant que les lésions souvent ulcérées de la LGV accroissent le risque de transmission du VIH. Le dépistage de la LGV devrait être systématique chez tout patient masculin avec des symptômes de rectite.

En conclusion, la surveillance plus réactive des cas d'ano-rectites à LGV doit être encouragée pour un meilleur recueil des données cliniques et comportementales et surveiller les tendances évolutives de l'infection. Il faut rester prudent sur l'interprétation de la décroissance observée en 2009. En effet, les données 2010 ne montrent pas de recul de l'infection au sein de la communauté homosexuelle masculine et, de plus, montrent que l'épidémie jusque là restreinte aux HSH VIH+, semble s'étendre aux HSH VIH-. Le suivi en 2011 permettra de confirmer ou non cette progression. Enfin, l'observation d'un cas féminin montre que le passage dans la population hétérosexuelle est possible, même s'il reste pour l'instant exceptionnel.

Remerciements

Aux biologistes participants : les Dr G. Kreplack, P. Sednaoui, S. Trombert, C. Scieux et tous les biologistes des CHU de Lyon, Dijon, Brest, Caen, Toulouse, Lille-Tourcoing,

Amiens, Mulhouse et les biologistes du secteur privé de Strasbourg, Bordeaux et du CIDDIST de Marseille et Nîmes.

Aux cliniciens participants.

Références

- [1] Savage EJ, van de Laar MJ, Galloway A, van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, *et al*; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) network. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. *Euro Surveill.* 2009;14(48):pii= 19428. Disponible à : <http://www.euro-surveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19428>
- [2] Rodriguez P, Vekris A, de Barbeyrac B, Dutilh B, Bonnet J, Bebear C. Typing of *Chlamydia trachomatis* by restriction endonuclease analysis of the amplified major outer membrane protein gene. *J Clin Microbiol.* 1991; 29:1132-6.
- [3] Morre SA, Spaargaren J, Fennema JSA, de Vries HJC, Coutinho RA, Pena AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1311-2.
- [4] Spaargaren J, Fennema HS, Morre SA, de Vries HJ, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1090-2.
- [5] Martin-Iguacel R, Libre JM, Nielsen H, Heras E, Matas L, Lugo R, *et al.* Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(8):917-25.
- [6] Christerson L, de Vries HJ, de Barbeyrac B, Gaydos CA, Henrich B, Hoffmann S, *et al.* Typing of lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* strains. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(11):1777-9.
- [7] De Munain JL, Ezpeleta G, Imaz M, Del Mar Camara M, Esteban V, Santamaría JM, *et al.* Two lymphogranuloma venereum cases in a heterosexual couple in Bilbao (Spain). *Sex Transm Dis.* 2008;35(11):918-9.
- [8] Gomes JP, Nunes A, Florindo C, Ferreira MA, Santo I, Azevedo J, *et al.* Lymphogranuloma venereum in Portugal: unusual events and new variants during 2007. *Sex Transm Dis.* 2009;36(2):88-91.
- [9] Barbeyrac de B, Peuchant, O, Rasamirana T, Clerc M, Bébear C. LGV doesn't spread in the overall *Chlamydia trachomatis*-infected population in France. Reply to Lymphogranuloma venereum: Here to stay? *Sex Trans Infect.* 2009;85(3):157.
- [10] Sethupathi M, Blackwell A, Davies H. Rectal *Chlamydia trachomatis* infection in women. Is it overlooked? *Int J STD Aids.* 2010;21:93-5.
- [11] Geisler WM, Morrison SG, Bachmann LH. Absence of lymphogranuloma venereum strains among rectal *Chlamydia trachomatis* outer membrane protein a genotypes infecting women and men who have sex with men in Birmingham, Alabama. *Sex Transm Dis.* 2008;35:856-8.
- [12] Waalboer R, van der Snoek EM, van der Meijden WI, Mulder PG, Ossewaarde JM. Analysis of rectal *Chlamydia trachomatis* serovar distribution including L2 (lymphogranuloma venereum) at the Erasmus MC STI clinic, Rotterdam. *Sex Transm Infect.* 2006;82(3):207-11.
- [13] Hamill M, Benn P, Carder C, Copas A, Ward H, Ison C, *et al.* The clinical manifestations of anorectal infection with lymphogranuloma venereum (LGV) versus non-LGV strains of *Chlamydia trachomatis*: a case-control study in homosexual men. *Int J STD AIDS.* 2007;18(7):472-5.
- [14] de Vries HJ, van der Bij AK, Fennema JS, Smit C, de Wolf F, Prins M, *et al.* Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis.* 2008;35(2):203-8.

Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009

Isabelle Heard (isabelle.heard@pasteur.fr)¹, Anne Gally², Valentine Fihman¹, Nicolas Duport², Roger Dachez³, Daniel Lévy-Bruhl², Michel Favre¹

1/ Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR-HPV), Institut Pasteur, Paris, France

2/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

3/ Institut Alfred Fournier ; Laboratoire Biomnis, Paris, France

Résumé / Abstract

Contexte – La connaissance de la distribution des papillomavirus humains (HPV) détectés dans le col de l'utérus est cruciale afin de pouvoir évaluer une modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination contre les HPV6, 11, 16 et 18. En France, peu de données provenant d'études académiques concernant les caractéristiques de l'infection HPV en population générale sont disponibles, tant dans les frottis normaux qu'en cas de lésions cervicales.

Objectif – Décrire les caractéristiques de l'infection HPV dans des frottis cervicaux normaux : prévalence, distribution des génotypes, taux d'infections multiples.

Méthode – Génotypage avec la trousse PapilloCheck® (Greiner Bio-One) de 979 prélèvements de frottis cervicaux normaux réalisés en milieu liquide (Hologic®). Les frottis étaient réalisés par le laboratoire Biomnis qui recueille des prélèvements effectués dans toute la France.

Résultats – L'âge moyen des femmes était de 37,5 ans. Au total, 960 prélèvements ont été analysés. La prévalence globale de l'infection pour les génotypes oncogènes était de 19,3% et variait de 32% chez les femmes âgées de moins de 20 ans à 10% chez celles âgées de 40 à 44 ans. Les deux génotypes les plus fréquemment détectés étaient l'HPV non-oncogène 42 (5,0% des prélèvements) et l'HPV16 (3,5% des prélèvements). Le taux global d'infection par les HPV16/18 était de 4,2%. Parmi les 224 femmes infectées, le taux d'infection multiple était de 35% (79/224).

Conclusion – Ces données montrent que près d'une femme sur 5 ayant un frottis cervical normal est infectée par un ou plusieurs HPV oncogènes, mais que l'infection par les HPV16 ou 18 est beaucoup moins importante.

Distribution of human papillomavirus types in women with normal cervical cytology in France in 2009

Background – Knowledge of the distribution of human papillomavirus (HPV) detected in the cervix is crucial in order to be able to evaluate potential changes in viral ecology related to HPV vaccines, if any. In France, few data from academic studies concerning the characteristics of HPV infection in the general population are available in both normal smears, and in cases of cervical lesions.

Objective – To describe the characteristics of HPV infection in normal smears: prevalence, genotype distribution, rate of multiple infections.

Methods – Genotyping of 979 samples of normal smears performed with the kit PapilloCheck® (Greiner Bio-One) in liquid medium (Hologic®). Smears were performed by the Biomnis Laboratory that collects samples from all over France.

Results – The average age was 37.5 years. The overall prevalence of infection for oncogenic genotypes is 19.3%. It varies from 32% in women aged under 20 years to 10% among those aged 40 to 44 years. The two genotypes most frequently detected were non-oncogenic HPV 42 (5.0% of samples) and HPV16 (3.5% of samples). The overall rate of infection by HPV16/18 is 4.2%. Among infected women, the multiple infection rate is 35% (79/224).

Conclusion – These data show that nearly one in five women with normal smears is infected by one or more oncogenic HPV genotypes, but infection with HPV 16 or 18 is much lower.

Mots clés / Key words

HPV, génotypage, cancer du col de l'utérus, France / HPV, genotyping, cervical cancer, France

Introduction

L'infection par les papillomavirus humains (HPV) représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Cette infection, acquise lors des premiers rapports sexuels, est le plus souvent transitoire et est éliminée par le système immunitaire en environ un an [1]. La persistance de l'infection par des HPV à haut risque oncogène (HPV HR) est le facteur majeur de risque de développement de lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus. On considère actuellement qu'environ 10% des femmes dont le frottis est normal sont porteuses d'une infection HPV au niveau du col de l'utérus. L'absence d'expression cytologique de cette infection permet de considérer celle-ci comme asymptomatique. Le taux d'infection varie de 1,4% à 25,6% en fonction des tests utilisés pour la détection des HPV, de l'origine géographique et de l'âge des femmes [2;3]. En France, il existe peu de données de prévalence de l'infection par les HPV HR [4;5]. L'utilisation de la même technique de détection (*Hybrid Capture II*, HCII) a montré des prévalences variant de 10 à 27%.

La connaissance épidémiologique de la distribution des HPV est actuellement cruciale. Elle devrait permettre d'évaluer l'impact de la vaccination HPV sur l'écologie virale et de contribuer au choix de nouveaux outils de dépistage du cancer du col susceptibles de remplacer l'analyse cytologique de frottis cervico-utérins. En effet, des vaccins capables de prévenir l'infection par les deux génotypes oncogènes responsables de 70% des cancers du col de l'utérus, les HPV16 et 18, sont disponibles depuis quelques années. La vaccination est recommandée en France chez les jeunes filles âgées de 14 ans ou en rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans dans l'année suivant le début de la vie sexuelle¹. Par ailleurs, si l'utilisation de nouvelles stratégies de dépistage du cancer du col reposant sur la détection de l'ADN des HPV HR a été évaluée [6], les recommandations françaises de dépistage récemment mises à jour reposent toujours exclusivement sur la cytologie [7].

¹ Avis du 9 mars 2007, Comité technique des vaccinations et Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Disponible à : <http://www.hcsp.fr>, rubrique Avis et rapports du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section Maladies transmissibles.

Le Centre national de référence des HPV, créé en 2008, a parmi ses missions de contribuer aux études épidémiologiques concernant les infections HPV et au suivi de l'évolution de l'écologie virale (Plan Cancer 2009-13, mesure 16.5). La présente étude a pour objectif de décrire les caractéristiques du portage de l'ADN de HPV détectés par PCR au niveau du col de l'utérus en l'absence d'anomalies au frottis cervical.

Matériel et méthodes

Le laboratoire d'anatomopathologie Biomnis a adressé au Centre national de référence des HPV (CNR-HPV) des prélèvements cytologiques pour frottis conservés dans le milieu de transport ThinPrep® (solution PreservCyt, Hologic®). Ces frottis ont été réalisés, entre le 1^{er} juillet 2009 et le 7 septembre 2009, chez des femmes résidant en Île-de-France ou en province, dans le cadre notamment de dépistages individuels du cancer du col de l'utérus. L'examen cytologique a été réalisé après étalement en couche mince, coloration et pré-lecture par le système d'imagerie Thinprep®. Les prélèvements résiduels de

frottis normaux d'environ 400 femmes âgées de moins de 30 ans, d'environ 200 femmes âgées respectivement de 30 à 39 ans, de 40 et 49 ans et de 50 ans et plus ont été adressés au CNR-HPV pour détection des génotypes. Les prélèvements étaient anonymisés ; les seules indications reportées sur les flacons comprenaient la date de prélèvement, la date de naissance et le département d'habitation de la femme. L'étude a été approuvée par le Pôle intégré de recherche clinique de l'Institut Pasteur le 16 décembre 2009.

Lors de leur réception, les prélèvements étaient enregistrés sur l'outil de suivi d'échantillons pour les laboratoires d'analyses biologiques Lagon. Ils étaient ensuite centrifugés, puis les culots cellulaires étaient lavés avec du PBS avant congélation à -20°C. L'ADN viral a été extrait à l'aide des kits NucleoSpin Tissue® (Macherey-Nagel, Düren, Allemagne). Une première PCR qui amplifie un fragment du gène humain de la bêta-globine a été effectuée pour vérifier la qualité du prélèvement et celle de l'extraction.

Le génotypage HPV a été réalisé sur les échantillons conformes à l'aide de la trousse PapilloCheck® (Greiner Bio-One) selon les instructions du fournisseur. Cette technique est basée sur une PCR avec des amorces fluorescentes consensus dérivées de séquences conservées entre les génomes des HPV. Les produits d'amplification étaient ensuite hybridés avec des sondes immobilisées sur des puces et correspondant à 18 HPV oncogènes ou potentiellement oncogènes (HPV HR) (HP16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 et 82) et 7 HPV à bas risque oncogène (BR) (HPV6, 11, 40, 42, 43, 44/55) (Greiner Bio-One, manuel d'utilisation de la trousse PapilloCheck®). Les hybrides ont été détectés à l'aide d'un fluorimètre Genepix® 4000B.

La présence d'inhibiteurs de PCR était suggérée lorsque les témoins d'amplification des séquences d'ADN cellulaire et d'ADN HPV incluses dans la trousse PapilloCheck® étaient négatifs.

Les données ont été analysées avec le logiciel Stata® 9.2. Des tests de Chi2 ont été utilisés pour comparer les pourcentages.

Résultats

Au total, 979 prélèvements ont été adressés au CNR. Les caractéristiques des femmes sont présentées dans le tableau 1. Leur âge était compris entre 15 et 86 ans, avec un âge moyen de 37,5 ans ; 75,0% d'entre elles avaient entre 25 et 65 ans. Le lieu d'habitation était connu pour 959 femmes. La moitié des prélèvements provenait de femmes habitant en Île-de-France, 10,1% provenaient de femmes habitant dans le centre de la France (départements du Cher, de l'Indre, de l'Indre-et-Loire, de l'Eure-et-Loir). Les autres prélèvements provenaient essentiellement des régions Nord-Ouest (18,3%) et Nord-Est (16,4%).

Parmi les 979 prélèvements, 19 (1,9%) n'ont pas pu être analysés du fait de la présence d'inhibiteurs de PCR (N=18) et de la perte d'un échantillon avant analyse.

La prévalence globale d'infections par les HPV détectées avec la trousse PapilloCheck® était de

Tableau 1 Caractéristiques des 979 femmes ayant eu un frottis cervical, France 2009 / **Table 1** Characteristics of the 979 women with a cervical smear, France, 2009

	N (%)
Âge moyen : 37,5 ans [15-86]	
< 25 ans	199 (20)
25-34 ans	279 (29)
35-44 ans	203 (21)
45-54 ans	169 (17)
55-64 ans	91 (9)
≥ 65 ans	38 (4)
Région d'habitation	
Île-de-France	509 (53)
Nord-Ouest	176 (18,3)
Nord-Est	157 (16,3)
Centre	97 (10,1)
Centre-Ouest	6 (0,6)
Sud-Ouest	5 (0,5)
Sud-Est	9 (0,9)

23,3% (224/960). Il n'a pas été observé de différence entre les régions (p=0,16). La figure 1 représente les prévalences globales pour les HPV HR et pour les HPV BR selon l'âge des femmes. Un pic d'infection de 40% était observé chez les plus jeunes femmes, âgées de moins de 20 ans. Le taux global d'infection diminuait après l'âge de 20 ans et se situait entre 20 et 30% chez les femmes âgées de 20 à 35 ans puis entre 10 et 20% chez femmes âgées de 35 à 65 ans. Il augmentait légèrement (30%) chez les femmes de plus de 65 ans.

La prévalence d'infection par les HPV HR était de 19,2% (184/960). Le taux d'infection maximal (32,0%) était observé chez les femmes âgées de moins de 20 ans. Il décroissait chez les femmes plus âgées mais restait toujours au moins égal à 10% (figure 1).

Le rapport d'infection par les HPV BR/HR était stable quelles que soient les classes d'âge, aux alentours de 0,20.

Le génotype le plus fréquemment détecté était le HPV BR 42, retrouvé dans 5% des prélèvements (figure 2). Les autres génotypes les plus souvent détectés étaient des HPV HR : le HPV16 dans 3,5% des cas et les HPV31, HPV53 et HPV56 dans 2,6% des cas, chacun.

La prévalence de l'infection par le HPV16 diminuait significativement avec l'âge de 5,9% chez les femmes âgées de moins de 25 ans, à 3,4 % chez les femmes âgées de 25 à 30 ans et à 1,4% chez les femmes de plus de 30 ans (p=0,001).

Une infection par les HPV16 ou 18, était détectée chez 4,3% des femmes. L'infection par les HPV6 ou 11 était retrouvée dans 1% des prélèvements.

Les génotypes détectés chez les 27 femmes âgées de plus de 65 ans étaient des HPVBR (HPV11, 42, 44) mais aussi des HPV HR (HPV31, 39, 51, 52, 56, 59, 66 et 70) et une infection multiple a été détectée dans 3 cas.

Figure 1 Taux d'infection en fonction de l'oncogénicité des HPV (HPV HR et HPV BR) et de l'âge des 960 femmes au moment du frottis, France, 2009 / **Figure 1** Rate of infection according to oncogenicity of HPV (HPV HR and HPV BR) and age of 960 women at the time of the smear, France, 2009

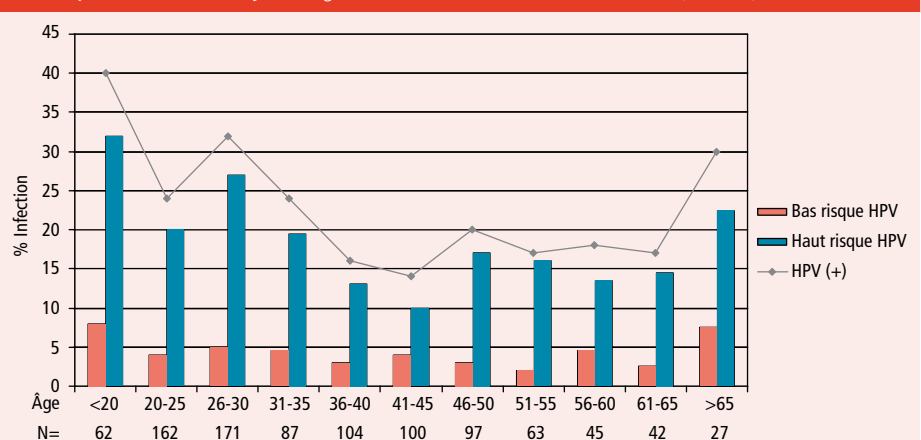
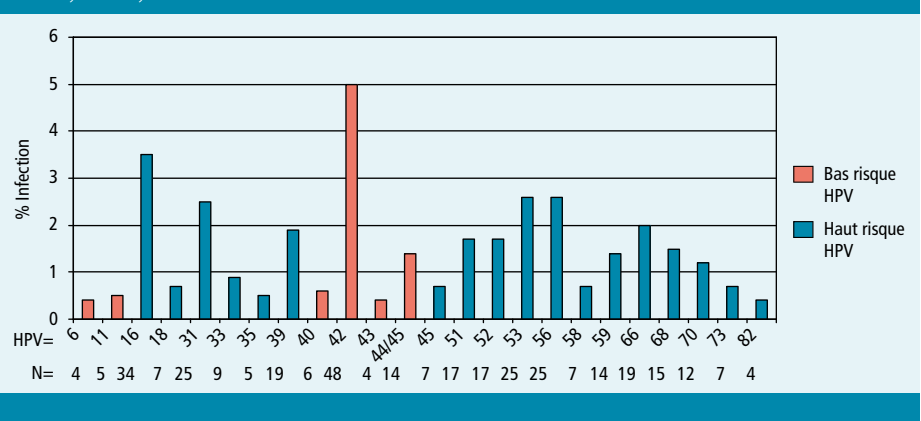


Figure 2 Distribution des 24 génotypes HPV détectés avec la trousse PapilloCheck® (Greiner Bio-One) chez 960 femmes ayant un frottis cervical normal, France, 2009 / **Figure 2** Distribution of 24 mucotropic HPV types detected by PapilloCheck® (Greiner Bio-One) in 960 women with cytologically normal cervical smears, France, 2009



Une infection multiple a été détectée dans 8,2% (79/960) des prélèvements, ce qui correspond à 35% (79/224) des femmes ayant une infection par HPV. L'HPV16 était détecté dans 56% des infections multiples.

Discussion

Cette étude montre que de l'ADN de HPV est détecté par une technique PCR dans 23,2% des frottis normaux et qu'une infection par HPV HR représente 19,2% des cas. La prévalence de l'infection variait selon l'âge des femmes et apparaissait bimodale, avec un premier pic avant 30 ans suivi d'une prévalence moins élevée et d'un rebond après 65 ans. Les deux génotypes les plus souvent détectés étaient les génotypes 42 (5,0%) et 16 (3,5%).

Peu de données de prévalence sont disponibles en France. Deux études réalisées chez des femmes consultant à l'hôpital pour un frottis cervico-utérin (FCU) ont montré une prévalence d'infection par HPV HR variant de 10,8% à 27% avec la trousse HCII [4;5]. Si la prévalence de 19,2% d'infection par HPV HR observée dans notre étude se situe au milieu de celles rapportées dans les deux études citées ci-dessus, elle est en réalité peu comparable à celles-ci. Plusieurs études ont montré que la prévalence de l'infection pouvait varier du simple au double (de 32,1% à 76,0%) pour une même population selon les techniques utilisées (PCR avec les primers PGMY09/11 et SPF10, respectivement) [8]. Ainsi, par exemple, une métaanalyse récente destinée à évaluer la prévalence de l'infection HPV chez des femmes à FCU normal a montré que celle-ci variait de 5,7% si la méthode de détection était HCII, à 41,3% avec une méthode de PCR SPF10 [8]. La technique PapilloCheck® que nous avons utilisée a une sensibilité analytique plus élevée que HCII, en particulier à des faibles concentrations d'HPV, comme c'est le cas dans les FCU normaux. De plus, elle permet de décrire la distribution des HPV alors que la technique HCII a une validation clinique pour le dépistage [10]. Les motifs de réalisation des frottis peuvent également expliquer les différences de prévalences entre différentes études. En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus est recommandé chez les femmes âgées de 25 à 65 ans tous les trois ans après 2 frottis normaux réalisés à un an d'intervalle [7]. Dans notre étude, les prélèvements provenaient de gynécologues effectuant des frottis

dans le cadre du dépistage individuel (ou opportuniste) du cancer du col de l'utérus. Cependant, un quart des prélèvements analysés dans notre étude provenaient de frottis réalisés chez des femmes âgées de moins de 25 ans ou de plus de 65 ans et peuvent donc être considérés comme « hors recommandations ». Dans l'étude de Dalstein *et al.* [5], certains FCU étaient faits dans le cadre d'un suivi de lésions (communication personnelle), ce qui explique probablement la prévalence élevée d'infection. Enfin, l'origine géographique des prélèvements différait également entre les deux études et aucune d'elle ne peut être considérée comme représentative de l'ensemble du pays.

Alors que les données d'une récente métaanalyse montrent que c'est le HPV16 qui est retrouvé le plus souvent dans les frottis cervicaux normaux, en particulier en Europe où il est détecté dans 4,8% des prélèvements [9], celui-ci est retrouvé dans 3,5% des prélèvements de notre étude, soit en deuxième position après l'HPV42 qui est un HPV non oncogène. Nos résultats indiquent que le HPV42, un HPV BR est fréquemment retrouvé au niveau du col. Cette donnée n'est pas fréquente dans la littérature. Il faut cependant noter que HPV42 n'est pas recherché avec la plupart des trousses utilisées à des fins de description de la distribution des génotypes.

La distribution de la prévalence en fonction de l'âge se présente sous la forme d'une courbe bi-modale, avec une légère augmentation observée après l'âge de 65 ans. Différentes hypothèses ont été faites pour expliquer cette augmentation de la prévalence chez des femmes plus âgées observée dans certaines régions du monde [11]. Il a été suggéré que des changements dans la vie sexuelle pouvaient être la cause de nouvelles infections, mais aussi que des infections latentes pouvaient se réactiver, en particulier après la ménopause, suggérant des interactions entre les hormones stéroïdes et le cycle cellulaire de HPV [12]. Les données que nous avons observées doivent être considérées avec précaution du fait du faible effectif dans cette classe d'âge et devront être confirmées. En particulier, nous n'avons aucune information sur les raisons pour lesquelles ces FCU de dépistage avaient été effectués à cet âge, supérieur à celui au-dessus duquel le dépistage individuel est recommandé.

En conclusion, ces données montrent que près d'une femme sur cinq ayant un frottis cervical normal est

infectée par un ou plusieurs HPV oncogènes, mais que l'infection par les HPV16 ou 18 est peu fréquente.

Références

- [1] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370 (9590):890-907.
- [2] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366 (9490):991-8.
- [3] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-9.
- [4] Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangonjean C, Lorenzato M, *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001;84(12):1616-23.
- [5] Dalstein V, Riethmuller D, Prêtre J, Le Bail Carval K, Sautière J, *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 2003;106(3):396-403.
- [6] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-57.
- [7] Haute autorité de santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Juillet 2010. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france
- [8] Castellsagué X, Menéndez C, Loscertales MP, Kornegay JR, dos Santos F, Gómez-Olivé FX, *et al.* Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet*. 2001;358(9291):1429-30.
- [9] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
- [10] Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20.
- [11] Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJF, Arslan A, Anh PTH, *et al.* Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2677-84.
- [12] Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, *et al.* A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1808-16.

Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla (2007-2009)

Véronique Goulet (v.goulet@invs.sante.fr)¹, Édith Laurent¹, Caroline Semaille¹ ; et les biologistes du réseau Rénachla*

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

La surveillance de l'évolution des infections à *Chlamydia trachomatis* (Ct) en France est réalisée par un réseau de laboratoires volontaires Rénachla. On constate depuis début 2000, une progression annuelle régulière du nombre de diagnostics d'infection à Ct. De 2006 à 2009, on a observé une augmentation de tous les indicateurs : nombre de personnes testées, nombre de diagnostics positifs et taux de positivité. L'augmentation de chacun de ces trois indicateurs est plus marquée chez les femmes (respec

Increase of *Chlamydia trachomatis* diagnoses and screening in France, analysis of RENACHLA data (2007-2009)

Surveillance of *Chlamydia trachomatis* (Ct) infection is monitored in France through a sentinel laboratory-based system (RENACHLA). Since 2000, the number of Ct diagnoses has increased regularly. From 2006 to 2009, we

tivement +63%, +113%, +31%) que chez les hommes (respectivement +39%, +58%, +14%).

La proportion de dépistages (diagnostics d'infection à *Ct*) réalisés chez des sujets asymptomatiques a progressé fortement pendant la dernière décennie. Alors que moins d'un tiers des cas étaient asymptomatiques en 1998, plus de deux tiers des cas sont asymptomatiques en 2009 (femmes : 64%, hommes : 68%). Cette progression du dépistage a été observée sur la période 2006-2009 principalement dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et dans les Centres de planification et d'éducation familiale (CPEF). Le taux élevé de positivité observé dans les laboratoires qui travaillent avec des CDAG (9,4%) montre le bien fondé des conclusions du rapport de l'Anaes qui préconisait en 2003 de cibler prioritairement le dépistage chez les jeunes consultant dans ce type de structure.

observed a steady increase of the different indicators: number of individuals tested, number of cases diagnosed, and positivity rate. The increase is more notable in women (respectively +63%, +133%, +31%) than in men (+39%, +58%, +14%).

The proportion of asymptomatic individuals among positive cases has dramatically increased during the last 10 years. In RENACHLA, asymptomatic persons among cases diagnosed who represented one third of cases diagnosed in 1998, represents two-third of the cases in 2009 (women : 64%, men: 68%). This increase of positive tests has been observed in the 2006-2009 period mainly in anonymous testing clinics for STI and in family planning centres. The high rate of positive tests (9,4%) found by laboratories working with these settings, where testing for HIV is offered anonymously and free of charge, supports the legitimacy of the recommendations of the French National Agency for Accreditation and Evaluation in Healthcare (ANAES), to screen in priority all young people consulting in these settings.

Mots-clés / Key words

Chlamydia trachomatis, surveillance, dépistage / *Chlamydia trachomatis*, surveillance, screening

Introduction

L'infection à *Chlamydia trachomatis* (*Ct*) est l'infection sexuellement transmissible (IST) bactérienne la plus fréquente aussi bien chez la femme que chez l'homme. L'enquête NatChla réalisée en 2006 a montré que la prévalence de *Ct* était de 1,6% chez les femmes âgées de 18 à 44 ans et de plus de 3% chez les femmes plus jeunes (18-24 ans) [1]. Des tests diagnostiques sur des prélèvements non invasifs, comme l'urine ou le vagin, sont disponibles et permettent de proposer facilement un dépistage. Cette infection, le plus souvent asymptomatique, peut être à l'origine de complications graves (grossesse extra-utérine, stérilité tubaire) alors que le traitement est simple et bien codifié pour les formes non compliquées (une prise unique d'azithromycine). Rénachla est un réseau national de laboratoires d'analyses de biologie médicale mis en place en 1989 pour suivre les tendances évolutives des chlamydioses urogénitales en France et disposer de quelques caractéristiques épidémiologiques sur les patients ayant eu un diagnostic microbiologique d'infection à *Ct*. Ce réseau permet également de suivre les tendances en matière de dépistage des *Ct*. La dernière analyse détaillée des résultats a porté sur les années 2003-2006 [2]. L'objectif de cet article est de présenter les résultats de 2009 et d'analyser les tendances de dépistage et de diagnostic de *Ct* en France sur la période 2006 -2009.

Matériel et méthode

Un cas est une personne chez qui on a diagnostiqué une infection à *Ct* par une technique d'identification directe.

Le réseau Rénachla est constitué de laboratoires (privés ou publics) volontaires pour participer à la

surveillance de l'infection à *Ct* en France. Ils communiquent chaque mois à l'Institut de veille sanitaire (InVS) le nombre de personnes testées avec recherche de *Ct* et le nombre de personnes avec un test *Ct* positif.

Pour chaque cas diagnostiqué (test *Ct* positif), sont précisés le type de technique utilisée, le site de prélèvement, l'âge et le sexe du patient, les signes cliniques observés, les motifs de prescription pour les sujets asymptomatiques et les micro-organismes associés. On parle de dépistage lorsque la recherche de *Ct* est réalisée chez une personne ne présentant pas de signes cliniques.

Des informations sont également recueillies sur la spécialité du médecin qui a prescrit l'examen ainsi que sur le type de consultation. Il s'agit principalement de consultation en Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), de Centre d'Information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (Ciddist), de Centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), et dans le secteur libéral, de médecin généraliste ou de gynécologue. Afin d'éliminer les biais liés au changement des laboratoires participants (arrêt de participation ou introduction de nouveaux laboratoires sur la période d'analyse), l'analyse de l'évolution de l'activité des laboratoires (nombre de personnes testées et nombre d'infections à *Ct* identifiées) a été réalisée sur les 52 laboratoires qui ont été actifs 12 mois par an de 2006 à 2009 et qui ont communiqué le nombre de personnes testées. Les indicateurs utilisés pour l'analyse temporelle sont les suivants : nombre de recherches et nombre de cas positifs par laboratoire et par an. Le taux de positivité est le nombre de cas diagnostiqués par an rapporté au nombre de personnes testées pour *Ct* par an.

L'analyse des autres variables a été réalisée sur l'ensemble des cas transmis par les 75 laboratoires actifs en 2009, c'est-à-dire, qui ont envoyé au moins 6 fiches mensuelles.

Analyse statistique : les tests statistiques utilisés sont le Chi2, le test de Fisher, le Chi2 de tendance et le test de Kruskal-Wallis. Le seuil de significativité statistique retenu est de 5%.

Résultats

Analyse des résultats de 2009

En 2009, les 75 laboratoires qui ont participé au réseau Rénachla (privés : 47, hospitaliers : 28) ont rapporté 7 516 diagnostics d'infection à *Ct* dont 70% chez des femmes. La technique PCR a progressivement supplanté les autres techniques diagnostiques puisqu'elle est utilisée dans 97% des diagnostics réalisés par ces laboratoires en 2009. Le taux de positivité était de 5,5% (5,3% chez les hommes et 5,5% chez les femmes). Il était bien plus élevé dans les laboratoires qui traitent les prélèvements de structures faisant du dépistage (9,4%) tels que les CDAG, que dans les laboratoires privés qui traitent les prélèvements demandés par des praticiens exerçant en libéral (3,8%). Les laboratoires situés en Île-de-France font plus de diagnostics que les autres laboratoires puisqu'ils ont réalisé 37% des diagnostics alors qu'ils représentent 20% de l'ensemble des laboratoires. À l'exception de la Corse, toutes les régions de France métropolitaine sont représentées dans Rénachla.

Âge

Les diagnostics ont été réalisés dans 43% des cas dans la classe d'âge des 20-24 ans (femmes : 47%, hommes : 33%), dans 18% chez les 15-19 ans

* Biologistes des laboratoires privés suivants : Simonin, Lagnieu - Péruchon, Lézignan Corbières - Bensaïd-Gorse-Cayrou, Rodez - Martinel-Marvillet-Laborde, Villefranche de Rouergue - Ré-Bio-Océan, Saint-Martin de Ré - Bioatlantique, La Rochelle - Porsin-Vacher-Weber, Bourges - CBM Biolab, Cailly et Associés, Montbéliard - Des Carmes, Toulouse - Marsan-Dutilh, Bordeaux - Mur-Sicard, Langon - Le Garrec-Lepesant-Brasy-Rochard, Vitry - S.R. Arnaud, Tours - Clinilab, Saint-Ismier - Ghelfi, Fontaine - Piedimonte-Veyrat, Lons-le-Saulnier - Du Parc, Saint-Priest-en-Jarez - Bellevue et Poinas, Brioude - Du Parc ; Robin de Bernard, (Cholet) - Gambirasio, Longwy - Ferrand, Nevers - Institut Pasteur ; Biolille, (Lille) - Groshens et Jauneau, Crèpey-en-Valois - Joly-Duvivier-Minier, Alençon - Lacharme-Lafeuille, Chamalières - Uthuriague-Couture, Pau - MGEN, Strasbourg - Pégon, Mulhouse - Centre de Biologie République ; Du Parc (Lyon) - Roche-Viguière, Macôn - Pôle Santé Sud, Le Mans - Droy et Martin, Rumilly - Notteghem ; Institut Alfred Fournier, (Paris) - Montiel, Beaumont de Lomagne - Kamdem Djoko, Pouzauges - Marche-Roy, Jacob-Le Reste, Les Sables d'Olonne - David, Limoges - Dehenry-Melin, Sens - De la Vallée, Palaiseau - Centre Médico Social, Gennevilliers - Berdugo-Lesquoy, Noisy le Grand - Lionsguy-Léger, Aulnay-sous-Bois - Du Vert Galant, Tremblay en France - Azais, Champigny-sur-Marne - Blais-Clavel, Nogent-sur-Marne - Zaccarini, Maisons-Alfort - Stordeur, Vincennes - Mahoun, Argenteuil.

et des laboratoires publics des établissements de santé suivants: Laboratoire Départemental, Marseille - CHU Caen - CH Belfort-Montbéliard - CHG Evreux - CHR Brest - Institut Fédératif Biologie Hôpital Purpan, Toulouse - CH Groupe Pellegrin, Bordeaux - Hôpital Bretonneau, Tours - CHRU Hôpital A. Michallon, Grenoble - CH, Dole - CHG, Firminy - CHU Hôpital Nord, Saint-Etienne - CH Cahors - CHU Angers - CHRU Reims - Maternité Régionale "A. Pinard", Nancy - CHR Calmette, Lille - CH Creil - CH Haguenau - Strasbourg (Centre de dépistage des MST ; Hôpitaux Universitaires) - CH Le Mans - Paris (AP-HP, Hôpital Saint-Antoine ; Saint-Louis; Lab d'Hygiène de la Ville de Paris) - CHI Elbeuf-Louviers/Val de Reuil - CHU Charles Nicolle, Rouen - CHI Toulon-La Seyne-sur-Mer, Toulon - CHRU Limoges - Cité hospitalière de la Milétrie, Poitiers - Hôpital Antoine Bécèle, Clamart - Laboratoire Départemental, Bondy.

(femmes : 27%, hommes : 6%) et 20% chez les 25-29 ans (femmes : 17%, hommes : 26%) (figure 1). Les femmes sont plus jeunes que les hommes (médiane 22 ans vs. 26 ans).

Symptômes

La présence ou non de signes cliniques a été précisée pour 4 502 cas. La majorité des diagnostics a été réalisée chez des personnes asymptomatiques (64% des femmes et 68% des hommes).

Le motif de dépistage est connu chez 88% des cas asymptomatiques (1 869 femmes et 710 hommes). Pour 76% des femmes et 86% des hommes asymptomatiques, il s'agit d'un dépistage systématique. Pour les autres sujets asymptomatiques, les motifs de dépistage sont les suivants : partenaire infecté (7% des hommes et 2% des femmes) ; rapports non protégés ou multipartenariat (7% des hommes et 2% des femmes) ; infertilité (<1% des femmes et 3% des hommes). Pour les femmes, 3 autres motifs ont été cités : l'IVG (12%), la grossesse (4%) et l'agression ou le viol (2%).

Site de prélèvement

Chez l'homme, le dépistage et le diagnostic d'infection à *Ct* ont été réalisés principalement dans les urines (70% des diagnostics). Les autres sites les plus fréquemment cités sont l'urètre (13%) et les prélèvements anorectaux (7%).

Chez la femme, le diagnostic d'infection à *Ct* a été réalisé principalement sur un prélèvement du col ou du vagin (78%). En dehors des urines (19%), les diagnostics réalisés sur d'autres sites de prélèvements sont rares (urètre : 2%), voir exceptionnels (exemples : œil (0,1%), anus (<0,1%).

IST associées

Les autres infections transmises quasi-exclusivement par voie sexuelle sont peu fréquemment associées à une infection à *Ct* : gonococcie associée chez l'homme dans 6,1% des cas et chez la femme dans 2,1% des cas ; syphilis associée dans 1,2% des cas chez l'homme et aucun cas rapporté chez la femme. *Trichomonas vaginalis* est exceptionnellement associé (femmes : 0,1% des cas, hommes : 0 cas).

Les gonococcies sont plus fréquemment associées chez les sujets symptomatiques (hommes : 14,1% des cas, femmes : 2,3%) que chez les sujets sans signes cliniques (hommes : 3,5% des cas, femmes : 1,0%).

Prescripteur

Dans le réseau Rénachla, la part la plus importante des diagnostics est réalisée dans un CDAG (femmes : 28% du total des diagnostics ; hommes : 30% du total des diagnostics).

Les autres intervenants chez la femme sont les CPEF (18%) et les gynécologues (30%). Les médecins généralistes et les Ciddist effectuent peu de diagnostics chez la femme (7% chacun).

Chez l'homme, une proportion importante des diagnostics est réalisée dans un Ciddist (24%) ou par un médecin généraliste (17%).

Ces données ne sont pas extrapolables au niveau national puisque la proportion de laboratoires publics de Rénachla (37%) est bien supérieure à la réalité (10%).

Figure 1 Répartition par classe d'âge et par sexe des diagnostics d'infection à *C. trachomatis* (Rénachla 2009, France) / Figure 1 Distribution of *Ct* diagnoses by age and sex (RENACHLA network 2009, France)

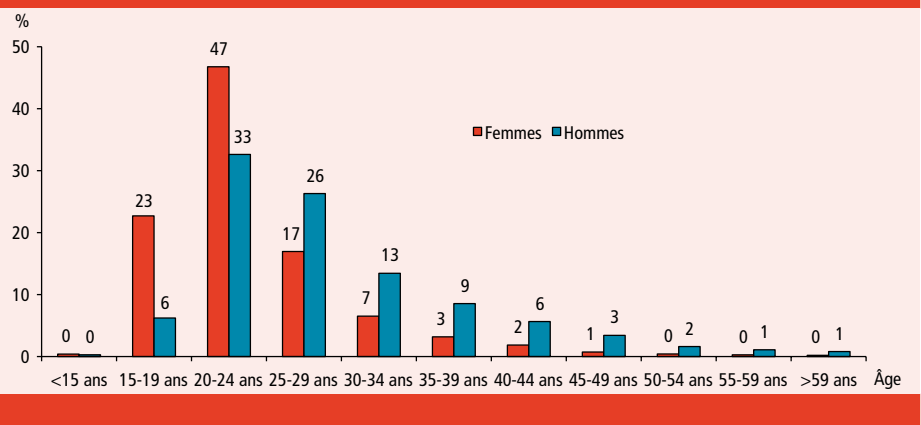
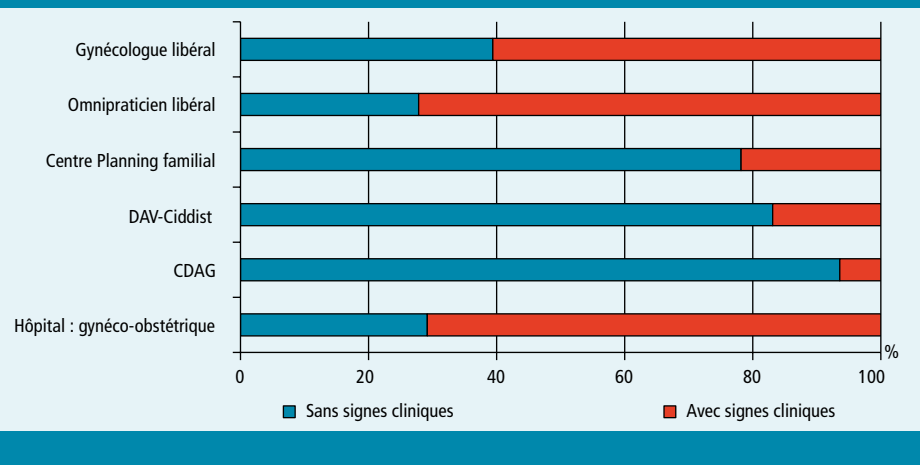


Figure 2 Proportion de cas asymptomatiques chez les personnes avec un diagnostic d'infection à *C. trachomatis* selon le lieu de consultation (Rénachla 2009, France) / Figure 2 Proportion of asymptomatic cases of infection in different settings (RENACHLA network 2009, France)



Si l'on focalise l'analyse sur les diagnostics réalisés en secteur libéral, on voit que dans ce secteur, les diagnostics sont réalisés chez les femmes, essentiellement par les gynécologues (60% des cas) et chez les hommes, essentiellement par des médecins généralistes (68% des cas).

Si l'on se réfère à la proportion de formes asymptomatiques comme marqueur des pratiques de dépistage, les structures qui pratiquent le dépistage systématique sont les CDAG, les Ciddist et CPEF (87% de sujets de l'ensemble de ces structures sont asymptomatiques), alors que les généralistes et les gynécologues privés ou publics ont recours à des tests à visée diagnostique chez des personnes avec des signes cliniques (69% des cas identifiés par un gynécologue sont symptomatiques) (figure 2).

Les diagnostics sont réalisés chez des sujets plus jeunes dans les CPEF (médiane : 20 ans), les CDAG (médiane : 22 ans) que par les praticiens exerçant le secteur libéral : médecin généraliste (médiane : 27 ans), gynécologues (médiane : 25 ans). L'âge médian des sujets qui ont un diagnostic réalisé dans un Ciddist est de 24 ans.

Analyse des tendances évolutives

Activité des laboratoires

Le nombre de personnes testées pour *Ct* par laboratoire a très largement augmenté entre 2006 et 2009 (+54%) (figures 3 et 4). Cette augmentation

concerne les sujets des deux sexes mais est plus marquée chez les femmes (+63%) que chez les hommes (+39%).

En ce qui concerne le nombre de patients positifs, on observe une progression de 97% des diagnostics d'infection à *Ct* entre 2006 et 2009, avec une progression plus importante chez les femmes (+113%) que chez les hommes (+58%). Pendant cette période, le taux de positivité a augmenté de 31% chez les femmes et de 14% chez les hommes. L'augmentation du nombre de recherche et du nombre de cas diagnostiqués s'observe aussi bien en Île-de-France que dans les autres régions.

Âge

L'âge médian des personnes avec un diagnostic de chlamydie identifié par les laboratoires de Rénachla a légèrement diminué en 2009 (hommes : 26 ans en 2009 vs. 28 ans en 2006 $p < 0,001$; femmes : 22 ans en 2009 vs. 23 ans en 2006 $p < 0,001$).

Chez la femme, l'augmentation de la proportion de sujets âgés de moins de 25 ans est constante depuis 1997 (1997 : 43%, 2001 : 56%, 2006 : 61%, 2009 : 70%). Chez les hommes, la proportion des moins de 25 ans qui avait peu varié de 1997 à 2005 (28% vs. 25%) a beaucoup augmenté entre 2005 (28%) et 2009 (39%).

Symptomatologie

La proportion de diagnostics réalisés chez des asymptomatiques a augmenté fortement pendant

Figure 3 Évolution du nombre annuel moyen d'hommes testés et d'hommes positifs à *C. trachomatis* dans l'ensemble des laboratoires de Rénachla et dans un échantillon de 52 laboratoires actifs 12 mois par an de 2006 à 2009 (Rénachla 1990-2009, France) | **Figure 3** Trend in the yearly number of men tested and number of *C. trachomatis* diagnoses/laboratory in RENACHLA and in a sample of 52 laboratories participating 12 months a year from 2006 to 2009 (RENACHLA network, 1990-2009, France)

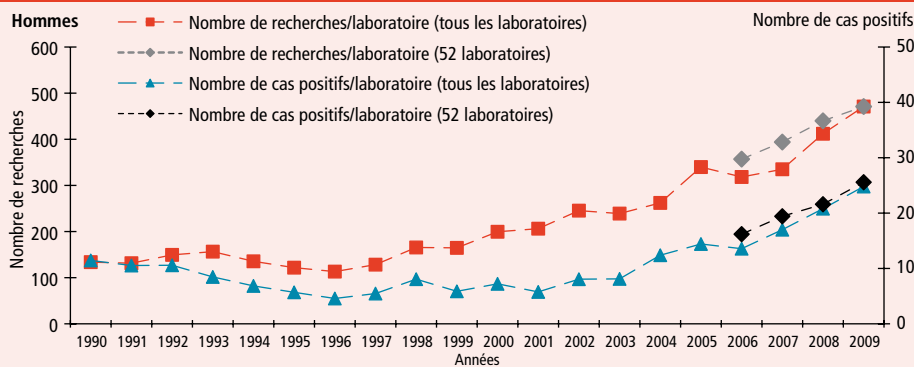
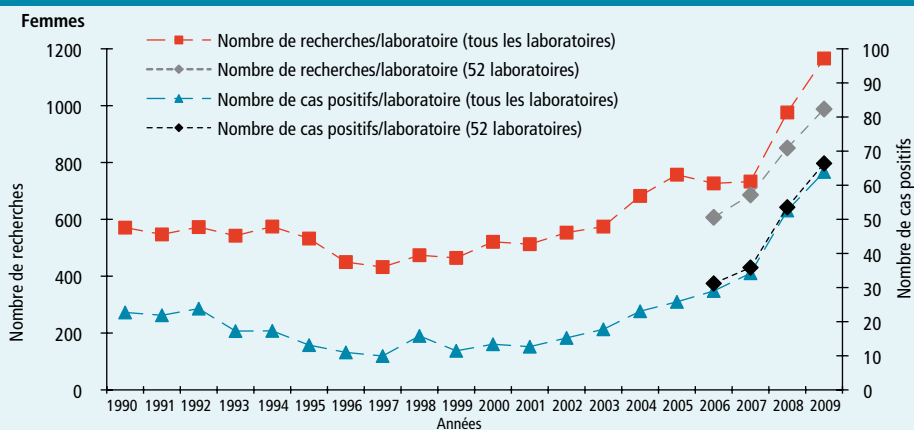


Figure 4 Évolution du nombre annuel moyen de femmes testées et de femmes positives à *C. trachomatis* dans l'ensemble des laboratoires de Rénachla et dans un échantillon de 52 laboratoires actifs 12 mois par an de 2006 à 2009 (Rénachla 1990-2009, France) | **Figure 4** Trend of the yearly number of women tested and number of *C. trachomatis* diagnoses/laboratory in RENACHLA and in a sample of 52 laboratories participating 12 months a year from 2006 to 2009 (RENACHLA network, 1990-2009, France)



la dernière décennie (figure 5). Alors que moins d'un tiers des cas étaient asymptomatiques en 1998 (femmes : 16%, hommes : 29%), plus de deux tiers des cas sont asymptomatiques en 2009 (femmes : 64%, hommes : 68%).

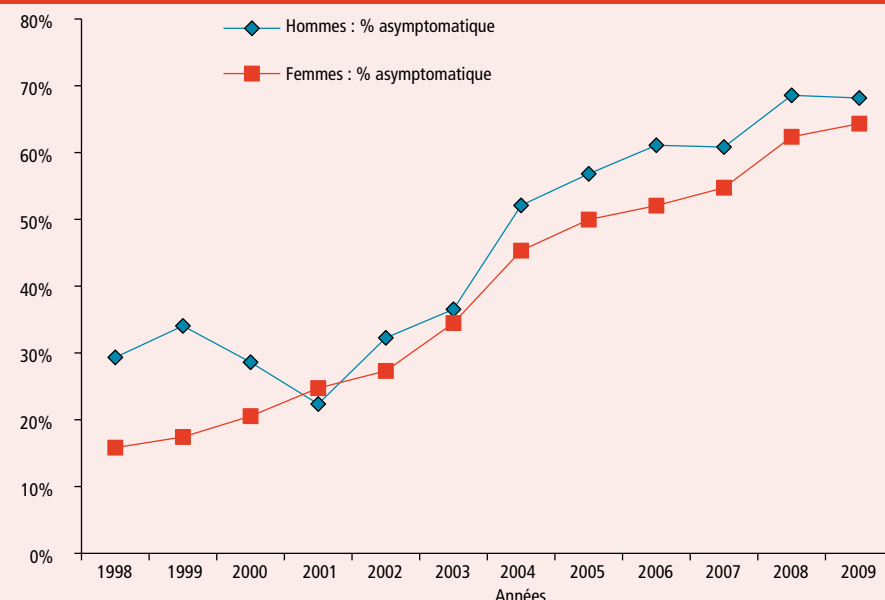
Chez les personnes asymptomatiques, la proportion de dépistages réalisés de façon systématique (en dehors de situations à risque telles que « partenaire infecté par Ct », « comportement à risque d'IST », « IVG ») a fortement progressé puisqu'elle est passée de 10% jusqu'en 2000, à 50% en 2003, et qu'elle représente en 2009, 76% des dépistages chez les femmes et 86% chez les hommes.

Site de prélèvement

Des diagnostics sur prélèvement anorectal ont été rapportés pour la première fois en 2003. Depuis, ils n'ont cessé d'augmenter chez les hommes. Cette progression a concerné essentiellement jusqu'en 2006 les hommes résidant en Île-de-France (figure 6). Depuis 2006, le nombre de diagnostics réalisés sur des prélèvements anorectaux en Île-de-France a tendance à diminuer (-18% de 2006 à 2009). Dans les autres régions, le nombre de diagnostics réalisés sur des prélèvements anorectaux qui est resté faible (<25 cas/an) jusqu'en 2008 a plus que doublé en 2009 (+119% de 2006 à 2009).

Chez les femmes, les diagnostics réalisés sur des prélèvements anorectaux restent exceptionnels (<5 cas par an depuis 2003).

Figure 5 Évolution de la proportion d'hommes et de femmes sans signes cliniques chez les personnes avec diagnostic d'infection à *C. trachomatis* (Rénachla 1998-2009, France) | **Figure 5** Trend of the proportion of asymptomatic men and women among cases of *C. trachomatis* diagnosis (RENACHLA network, 1990-2009, France)



IST associées

On observe une tendance à l'augmentation chez l'homme de cas associés à la syphilis (1,2% en 2009 vs. 0,8% en 2006 ; $p < 0,001$) et de cas associés à une gonococcie chez la femme depuis 2006 (2,1% en 2009 vs. 1,2% en 2006 ; $p = 0,03$). Si l'on fait l'analyse chez les femmes dont l'existence de symptômes a été documentée, on s'aperçoit que chez les femmes symptomatiques, la proportion de cas de gonococcies associés à une chlamydie est restée stable autour de 2% de 2002 à 2009, alors que chez les asymptomatiques, elle est passée de 0,3% en 2002-2003 à 1,0% en 2009 ($p < 0,01$).

Prescripteur

De 2006 à 2009, le nombre de diagnostics d'infection à Ct a fortement progressé dans les CPEF (+175%) et les CDAG (+121%) (figure 7). Une augmentation plus limitée a été observée chez les gynécologues exerçant à l'hôpital (+55%) et chez les médecins généralistes (+43%). Le nombre de diagnostics est resté stable dans les Ciddist et chez les gynécologues libéraux.

La proportion de diagnostics réalisés chez des sujets asymptomatiques a progressé de 2006 à 2009 dans les Ciddist (83% en 2009 vs. 69% en 2006), les CPEF (78% en 2009 vs. 62% en 2006), le médecin généraliste (28% en 2009 vs. 23% en 2006) et le gynécologue hospitalier (31% en 2009 vs. 20% en 2006). La proportion est restée stable chez les gynécologues libéraux (39% en 2009 vs. 41% en 2006).

Discussion

On observe depuis début 2000 une progression annuelle régulière du nombre de diagnostics d'infection à Ct. Cette augmentation est constatée également en Europe et en Amérique du Nord [3]. Aux États-Unis, le nombre de diagnostics de chlamydie ne cesse d'augmenter depuis ces 10 dernières années [4]. Pendant cette même période, les études de prévalence réalisées sur des

Figure 6 Évolution chez les hommes du nombre de diagnostics d'infection à *C. trachomatis* sur prélèvement anorectal en Île-de-France et hors région Île-de-France (Rénachla 2002-2009, France) / **Figure 6** Trend of *C. trachomatis* infection diagnosed on a anorectal sample in Paris area and the rest of France (RENA-CHLA network, 2002-2009, France)

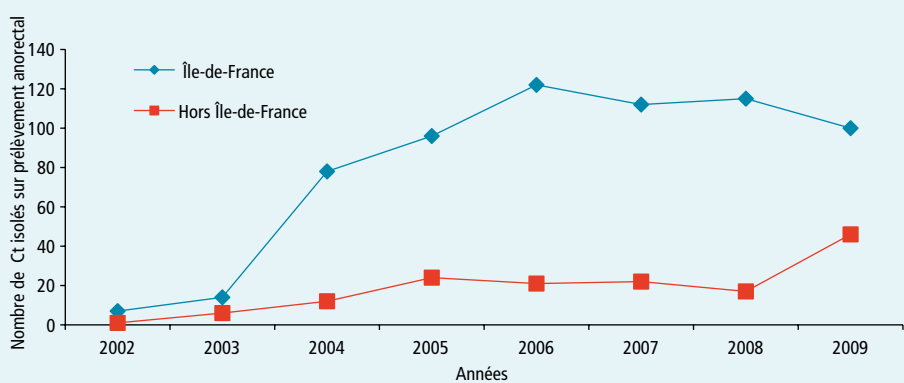
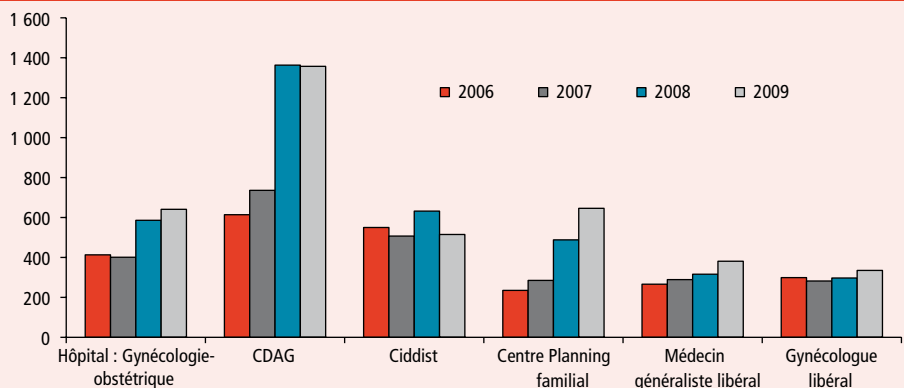


Figure 7 Évolution annuelle du nombre de diagnostics d'infections à *C. trachomatis* selon le lieu de consultation (Rénachla 2006-2009, France) / **Figure 7** Annual trends of number of cases of *C. trachomatis* infection diagnosed in different settings (RENACHLA network, 2006-2009, France)



échantillons représentatifs de la population générale constitués pour l'étude « *National Health and Nutrition Examination Survey* » ont montré une baisse de la prévalence de l'infection à *Ct* [5]. On voit donc qu'il est difficile d'interpréter les tendances évolutives d'une augmentation de diagnostics d'infections à *chlamydia* dans un contexte où le dépistage des personnes asymptomatiques est en progression.

En France, les données de Rénachla montrent que les pratiques ont changé avec, depuis 2002, un dépistage des formes asymptomatiques en forte progression. Ce dépistage est réalisé principalement dans les consultations du secteur public (Ciddist, CDAG et CPEF), tel que l'avait recommandé en 2003 l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [6]. Le taux élevé de positivité observé dans les laboratoires qui travaillent avec

des CDAG (9,4%) montre le bien-fondé de ces recommandations qui préconisaient de cibler prioritairement le dépistage chez les jeunes consultant dans ce type de structure.

Dans le secteur libéral, les médecins généralistes et les gynécologues réalisent toujours la majorité des diagnostics chez des sujets symptomatiques. Cependant, le dépistage semble progresser chez les gynécologues hospitaliers.

L'augmentation de la proportion de diagnostics d'infections associées gonocoque-chlamydie chez les femmes asymptomatiques suggère que le dépistage des gonococcies est en progression, comme cela est possible depuis peu, grâce à l'utilisation de technique de biologie moléculaire permettant de dépister les deux infections. La stabilité du taux d'infections associées chez les personnes symptomatiques chez lesquelles il est de

rigueur de faire une recherche par culture n'est pas en faveur de l'accroissement de ces infections mixtes, mais plutôt d'un meilleur dépistage.

La diminution des chlamydioses anorectales chez l'homme (la chlamydie anorectale est un marqueur indirect de lymphogranulomatose vénérienne (LGV)) identifiées dans des laboratoires situés en Île-de-France suggère que l'épidémie de LGV est stable dans cette région.

En conclusion, il est clair que la progression du dépistage des populations à risque a un impact sur l'augmentation du nombre de diagnostics de chlamydie et du taux de positivité observé par le réseau Rénachla. Il n'existe pas en France d'études de prévalence répétées en population générale permettant de donner les réelles tendances de l'incidence de l'infection à *Ct*. Cependant, la progression du taux de positivité (qui est un marqueur indirect de la prévalence) dans les laboratoires privés, chez les femmes suivies en libéral qui sont en majorité symptomatiques, est en faveur d'une propagation de l'infection en population générale mais peut également témoigner d'un dépistage mieux ciblé sur les personnes à risque. L'étude NatChla ayant montré une bonne adhésion de la population à des propositions d'autoprélèvement à domicile, il serait souhaitable de réaliser des études pilotes pour étudier la pertinence d'autres propositions de dépistage de l'infection à *Ct* via des supports tels qu'Internet plus aptes à toucher des populations jeunes qui ne fréquentent pas les structures qui font du dépistage.

Références

- [1] Goulet V, de Barbeyrac B, Raherison S, Prudhomme M, Velter A, Semaille C, *et al.* Enquête nationale de prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* (volet NatChla de l'enquête CSF 2006). À quelles personnes proposer un dépistage ? Bull Epidemiol Hebd. 2011;(12):160-5.
- [2] Goulet V, Laurent E et les biologistes du réseau Rénachla. Augmentation des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla de 2003 à 2006. Bull Epidemiol Hebd. 2008; (5-6):42-6.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010. 192 p. Disponible à : <http://ecdc.europa.eu>
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2009. GA, Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2010. 184 p. Disponible à : <http://www.cdc.gov/std/stats>
- [5] Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, Berman S, Papp JR, McQuillan G, *et al.* Gonorrhoea and *chlamydia* in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med. 2007;147(2):89-96.
- [6] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France. Paris: Anaes; 2003. Disponible à : <http://www.has-sante.fr>

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS

Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Marie Jauffret-Roustide, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N° AIP : AIP0001392 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques

12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny

Tél. : 03 80 48 95 36

Fax : 03 80 48 10 34

Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Imprimerie : Bialec

95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy