

## LE POINT SUR...

### AUGMENTATION DU NOMBRE DE GONOCOCCIES IDENTIFIÉES PAR LE RÉSEAU RENAGO

V. Goulet<sup>1</sup> P. Sednaoui<sup>2</sup>, A. Laporte<sup>1</sup>, Ch. Billy<sup>1</sup> J.-C. Desenclos<sup>1</sup>

Un réseau de laboratoires de biologie médicale, RENAGO, a mis en évidence une recrudescence brutale des gonocoques en France en 1998. Cet article analyse et décrit cette augmentation, la discute en regard des autres données disponibles et la met en perspective en terme de prévention des MST et de la transmission du VIH.

#### MÉTHODES

RENAGO a pour but de suivre les tendances évolutives des gonocoques sur le plan national et d'étudier la sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques. Il fonctionne depuis 1986 avec une centaine de correspondants jusqu'en 1992 et environ 200 correspondants depuis 1993, année au cours de laquelle le réseau s'est élargi et a intégré des laboratoires spécialisés (laboratoires collaborant avec des dispensaires anti-vénéériens ou des consultations spécialisées en MST).

Ces laboratoires communiquent chaque mois à l'InVS le nombre de prélèvements génitaux avec examen microbiologique et depuis 1994, le nombre de prélèvements ano-rectaux. Une fiche mensuelle est envoyée à l'InVS, avec pour chaque cas positif de *N. gonorrhoeae*, l'âge et le sexe du patient, les signes cliniques, le site de prélèvement, la spécialité du médecin prescripteur, le pays de contamination et l'existence d'une autre MST associée. Aucune information n'est collectée sur l'orientation sexuelle du patient.

L'évolution temporelle est étudiée à partir du nombre mensuel de *N. gonorrhoeae* identifiées, rapporté au nombre de laboratoires actifs, c'est à dire ayant envoyé au moins 6 fiches mensuelles /an (Tab. 1). Pour l'analyse des variations mensuelles, les données prises en compte sont celles des laboratoires actifs sur 12 mois (12 fiches mensuelles complétées). A partir des données des laboratoires d'Ile-de-France, une série chronologique mensuelle a été établie sur la période 1993-1997 et modélisée selon la procédure Serfling (analyse spectrale), de 1993 à 1997. Les prédictions du modèle et de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ont permis de disposer d'un seuil épidémique pour l'année 1998.

Les souches de *N. gonorrhoeae* sont envoyées à l'Institut Alfred Fournier qui effectue une étude complète de chaque souche : identification, recherche de  $\beta$  lactamase, antibiogramme, étude des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour 6 antibiotiques par la méthode de dilution en gélose et étude du profil nutritionnel (auxotypage).

#### RÉSULTATS

Le nombre de patients atteints de gonocoques identifiés par RENAGO, qui avait tendance à décroître depuis 1987, a été multiplié par un facteur de 1,9 entre 1997 et 1998 (Tab. 1). Cette augmentation est nettement plus importante en Ile-de-France (multipliée par un facteur 2,7 contre 1,4 pour les autres régions). La modélisation du nombre moyen mensuel de gonocoques isolés par laboratoire en Ile-de-France indique une décroissance linéaire de 1995 à 1997. En 1998, on assiste en Ile-de-France à une augmentation brutale et prolongée du nombre de souches observées, qui dépasse largement la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des prévisions du modèle, basées sur les données de 1993 à 1997 (Fig. 1).

Soixante-dix-neuf pour cent des souches isolées en Ile-de-France proviennent de 5 laboratoires, dont 4 situés à Paris. Cette augmentation observée en Ile-de-France concerne aussi bien les souches isolées des prélèvements ano-rec-

Tableau 1. Evolution du nombre de gonocoques identifiés par RENAGO de 1993 à 1998 au niveau national

Année	Nombre de laboratoires <sup>1</sup>	Nombre de gonocoques isolés				Sites de prélèvement	
		Hommes	Femmes	Sexe inconnu	Sex-ratio H/F	Souches ano-rectales	Autres souches
1993	201	259	66	8	3,9	4	329
1994	209	196	45	4	4,4	6 <sup>2</sup>	239
1995	194	178	26	1	6,8	12 <sup>2</sup>	193
1996	189	158	11	0	14,4	12	157
1997	182	116	10	0	11,6	10	116
1998	178	215	27	0	8,0	23	219

<sup>1</sup> ayant participé plus de 6 mois.

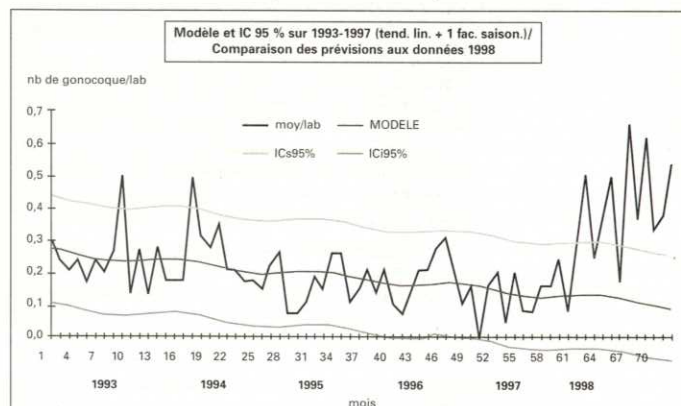
<sup>2</sup> dont une souche isolée chez une femme.

taux (20 en 1998 contre 9 en 1997) que les souches isolées d'autres sites de prélèvement, principalement uro-génitaux (108 en 1998 contre 39 en 1997). Les souches ano-rectales ont toutes été isolées chez des hommes et les autres souches presque exclusivement chez des hommes : 101 hommes et 7 femmes. De 1993 à 1998, le sex-ratio a constamment augmenté en Ile-de-France passant de 5 hommes pour une femme, à 17 hommes pour une femme.

L'âge médian des patients (30 ans) n'a pas varié par rapport à l'année précédente et est similaire en Ile-de-France et dans les autres régions. L'information sur le pays de contamination est disponible pour 97 patients, dont seulement 5 se sont contaminés en dehors de la France (2 au Maroc, 1 en Tunisie, 1 au Togo, 1 aux USA). L'information sur l'existence ou non de MST associées a été transmise pour 118 patients ; 10 % de ces patients avaient une MST associée : 6 (dont une femme) une chlamydie et 6 autres étaient séropositifs vis-à-vis du VIH.

Parmi les souches de *N. gonorrhoeae* transmises à l'Institut Alfred Fournier en 1998 par les laboratoires collaborant à RENAGO, 142 ont pu être remises en culture et étudiées :

Figure 1. Comparaison des taux mensuels observés de gonocoques par laboratoire aux taux mensuels attendus selon les prévisions du modèle sur la période 1993-1998, en Ile-de-France



<sup>1</sup> Institut de Veille Sanitaire (InVS).

<sup>2</sup> Institut Alfred Fournier (IAF).



- 23,4 % des souches de *N. gonorrhoeae* étudiées étaient résistantes à la pénicilline G (9,5 % par l'acquisition d'une résistance à médiation chromosomique (RMCP) (CMI  $\geq$  2mg/l) et 13,9 % par la production d'une pénicillinase suite à l'acquisition d'un plasmide de résistance (PPNG),

- 33,3 % des souches étaient résistantes à la tétracycline (21,0 % par l'acquisition d'une résistance à médiation chromosomique à la tétracycline (RMCT) (CMI  $\geq$  2mg/l et  $<$  16mg/l) et 12,3 % par l'acquisition d'une résistance à haut niveau d'origine plasmidique aux tétracyclines (CMI  $\geq$  16mg/l).

- toutes les souches étaient très sensibles à la ceftriaxone (CMI  $<$  4 mg/l), à la spectinomycine (CMI  $<$  64 mg/l), et à la ciprofloxacine ( $\leq$  0,0156 mg/l) à l'exception d'une souche qui était résistante avec une CMI à 1mg/l.

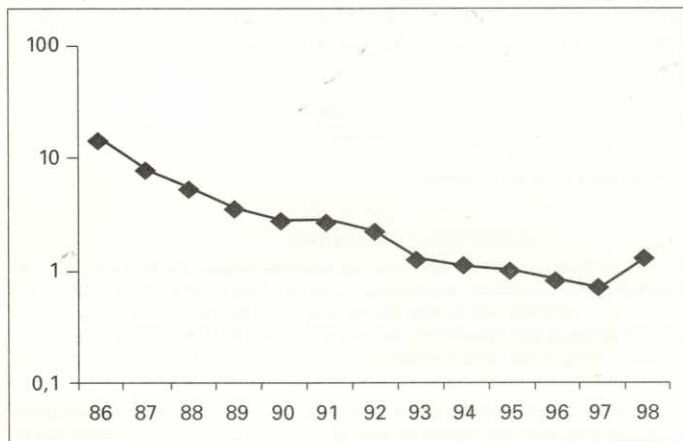
On n'observe pas de progression de la résistance par rapport à 1997. La sensibilité des souches aux antibiotiques n'est pas différente selon qu'elles proviennent d'Ile-de-France ou d'autres régions.

L'autotypage, déterminé en fonction de l'exigence des souches de *N. gonorrhoeae* en un ou plusieurs acides aminés : proline, arginine, méthionine, hypoxanthine et uracile, a été réalisé sur 119 souches. 95 % des souches se répartissent en 3 profils principaux : les souches prototrophes (68 %) qui peuvent croître sans l'apport de ces acides aminés, les souches exigeantes en hypoxanthine (16 %) et les souches exigeantes en proline (11 %). Leur répartition est similaire en Ile-de-France et dans les autres régions.

## DISCUSSION

Le réseau RENAGO a mis en évidence une augmentation brutale du nombre de gonococcies identifiées en 1998, alors que ce nombre avait diminué de 1986 à 1997 chez les femmes comme chez les hommes [1]. Cette décroissance, particulièrement importante sur la période 1986-1990, avait persisté à un rythme moindre de 1990 à 1997 (Fig. 2), en particulier chez les hommes. L'augmentation des gonococcies identifiées en 1998 concerne les deux sexes, les prélèvements ano-rectaux comme les autres sites de prélèvement. Si l'augmentation touche tout le territoire, elle est plus élevée en Ile-de-France.

Figure 2. Evolution du nombre moyen de gonococcies identifiées par an par laboratoire, au niveau national, RENAGO : 1986-1998 (Echelle semi-Log)



Bien que les données comportementales (préférences sexuelles) ne soient pas disponibles parmi les informations collectées par RENAGO, l'augmentation des isollements ano-rectaux et l'importance du sex-ratio suggèrent que cette recrudescence concerne plus particulièrement les hommes homosexuels et bisexuels d'Ile-de-France. Cependant, au niveau national, cette augmentation touche aussi la population hétérosexuelle féminine (nombre de femmes touchées multiplié par 2,7 entre 1997 et 1998).

Cette augmentation du nombre de souches ne peut s'expliquer par des modifications du recueil de données ou de la structure du réseau. En 1998, 17 nouveaux laboratoires ont été inclus et 20 laboratoires ont cessé leur participation. Les nouveaux laboratoires ont identifié 22 souches dont 8 à Paris et leur participation ne peut donc expliquer l'augmentation de souches observée en 1998 (237 contre 126 en 1997).

Depuis la mise en place de RENAGO, on a assisté à une progression importante de la résistance des souches de *N. gonorrhoeae* à la pénicilline et à la tétracycline. Malgré la progression de ces résistances, les souches de *N. gonorrhoeae* restent très sensibles aux antibiotiques préconisés dans le traitement de la gonococcie (ceftriaxone, spectinomycine et ciprofloxacine). L'analyse phénotypique des souches par l'autotypage ainsi que les profils d'antibiorésistance indiquent une hétérogénéité ne suggérant pas l'introduction d'un nouveau clone qui aurait ensuite diffusé.

L'augmentation de l'incidence des gonococcies dans la population masculine observée en 1998 par RENAGO a été décrite antérieurement dans différents pays. Une recrudescence chez les homosexuels et bisexuels avait déjà été observée aux Etats-Unis [2] et au Royaume-Uni [3] en 1989 ; en France, le sexe ratio H/F avait doublé entre 1987 et 1990, malgré une diminution de l'incidence globale [4]. Plus récemment, aux Etats-Unis, malgré une diminution de l'incidence des gonococcies dans l'ensemble de la population entre 1981 et 1996 [5], une augmentation des gonococcies entre 1993 et 1996 a été mise en évidence chez les homo-

sexuels et bisexuels dans plusieurs villes [6]. A San Francisco, une augmentation des comportements à risque chez des homosexuels et bisexuels, entre 1994 et 1997, a été mise en parallèle avec une augmentation de l'incidence des gonococcies rectales sur la même période [7]. Les auteurs invoquent la difficulté de maintien du « safer sex » sur une longue période et l'introduction des nouvelles thérapeutiques pour expliquer ces modifications de comportement. Au Royaume-Uni, une augmentation de l'incidence des gonococcies a été observée en 1996 chez les femmes jeunes ( $<$  24 ans) et les hommes. Dans la région du Thames (Londres), l'incidence de la gonococcie chez les homosexuels et bisexuels est beaucoup plus élevée que dans l'ensemble des autres régions et augmente depuis 1993. Par ailleurs, les souches ano-rectales identifiées par les laboratoires sont en augmentation depuis 1994 [8].

Les fluctuations de l'incidence et de la prévalence de la gonococcie au cours du temps résultent de l'interaction de différents facteurs. Les données des laboratoires de RENAGO mettent en évidence un groupement de cas à Paris avec une extension plus faible dans les autres départements de la région, suggérant l'existence d'un « core group ». Les enquêtes de prévalence de l'infection à VIH parmi les patients atteints de MST aigües dans les dispensaires anti-vénériens (PREVADAV) parisiens montrent que la prévalence de l'infection chez les homosexuels et bisexuels est 2 à 4 fois plus élevée à Paris que dans les autres villes [9]. Parmi les homosexuels et bisexuels consultant pour une anite, plus de la moitié d'entre eux étaient séropositifs pour le VIH [10]. Ces données confirment l'existence, parmi les homosexuels et bisexuels masculins, notamment à Paris, d'un groupe à haut risque d'infection.

L'enquête sur les modes de vie des homosexuels et bisexuels masculins et leur adaptation au risque du VIH, réalisée à partir de la presse spécialisée depuis 1985, ne montre pas d'évolution récente (entre 1991 et 1997) des déclarations d'antécédents de MST en général ou de gonococcie dans l'année écoulée [11,12]. Les pratiques sexuelles à risque avec des partenaires occasionnels (pénétrations jamais ou occasionnellement protégées) ont tendance à diminuer entre 1991 et 1997, bien que des prises de risque occasionnelles soient recensées. En 1997, seule une petite minorité (8%) déclarait se protéger moins qu'avant du fait des nouveaux traitements [12]. On peut cependant identifier un sous-groupe engagé dans des comportements à risque depuis plusieurs années. Au sein de cette population, des prises de risque occasionnelles des adeptes du « safer sex » sont observées, sans tendance à l'augmentation. On note que la fréquence des MST et des comportements à risque est plus élevée chez les répondants séropositifs pour le VIH.

Les facteurs pouvant expliquer cette recrudescence des gonococcies, peuvent être d'ordre biologique et/ou comportemental. Sur le plan biologique, on peut suggérer l'hypothèse d'une augmentation de la durée d'inféctivité. Une étude sur les aspects cliniques et diagnostiques de la gonococcie, réalisée à la clinique MST de l'hôpital St Thomas de Londres, fait en effet état d'une augmentation au cours du temps de la durée d'incubation de la gonococcie (4,9 jours en 1932, à 8,2 jours en 1990-92), d'une augmentation de la période entre l'apparition des symptômes et la consultation médicale (1,8 jours en 1938 à 6,2 jours en 1990-92) [13]. Les auteurs observent une moindre gravité des signes cliniques par rapport aux années antérieures et attribuent ces modifications à l'utilisation des pénicillines.

Sur le plan comportemental, les facteurs explicatifs à envisager sont une augmentation du nombre de partenaires sexuels, une augmentation des pratiques à risques, la pratique de rapports sexuels malgré la présence de symptômes, ainsi que des modifications des réseaux socio-sexuels, notamment par l'entrée de sujets habituellement extérieurs à ces réseaux. L'hypothèse d'un relâchement du « safer sex » parmi les homosexuels et bisexuels masculins, diffus et occasionnel, mais s'accroissant dans les périodes récentes est possible, bien que ne pouvant être validée par les données comportementales disponibles (antérieures à 1998). En plus de la difficulté du maintien du « safer sex » sur une longue période, le contexte des nouveaux traitements, qui a objectivement modifié l'histoire naturelle de la maladie du VIH, peut agir à la fois au niveau individuel et collectif par un investissement sensiblement moindre dans la prévention de l'infection.

Ce constat amène à revoir les recommandations en matière de dépistage, de prévention et de traitement des gonococcies, ainsi que les modalités de surveillance.

Le dépistage des sujets contacts des cas diagnostiqués peut être effectué grâce à des programmes de dépistage et de traitement à partir des informations données par les cas index. Ce type de programme a un intérêt à un niveau individuel pour le sujet contact exposé à une infection, qui accepte de consulter et de prendre un traitement, en réduisant la morbidité, et à un niveau collectif en réduisant la période d'inféctivité et en rompant la chaîne de transmission de l'infection. Cette stratégie permet d'intervenir directement auprès des sujets consultant pour MST et de leurs partenaires, en particulier auprès de ceux ayant des infections répétées, par des conseils personnalisés dans le cadre de programmes élaborés spécifiquement et évaluables. Le traitement des personnes atteintes nécessite que le dépistage soit complet, c'est à dire que les différents sites d'infection soient investigués, avec en particulier, des prélèvements du site ano-rectal et oro-pharyngé. Compte tenu de la fréquence de la co-infection de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis* (20 à 40 %), il est recommandé de prescrire un traitement actif sur les 2 germes [14]. Un contrôle après traitement par culture est recommandé en cas d'échec thérapeutique ou en cas de complication.

Au niveau collectif, à partir du concept de « core group », plusieurs travaux de modélisation ont montré qu'il était plus efficace d'intervenir auprès du « core group », c'est-à-dire des personnes les plus susceptibles d'acquiescer et de transmettre l'infection, qu'auprès de l'ensemble de la population [15]. Il semble néces-

<sup>1</sup> La notion de core group repose sur l'observation selon laquelle une fraction disproportionnée des MST survient au sein ou à partir d'un sous-groupe de la population infectée.



saire de mobiliser l'ensemble des acteurs concernés par ce phénomène de reprise épidémique afin de diffuser l'information auprès du milieu concerné. L'expérience acquise à travers le SIDA devrait permettre une telle sensibilisation dans un cadre de partenariat avec les réseaux associatifs et les acteurs locaux de la prise en charge des MST, en particulier en Ile-de-France. Il serait possible de cibler des actions en direction des lieux publics de consommation sexuelle, de faire passer des messages dans la presse spécialisée et à travers le réseau associatif. Le risque de MST doit aussi être réaffirmé dans les campagnes de prévention de l'infection VIH, sachant leur rôle facilitateur dans la transmission du VIH. S'il n'y a pas de relation linéaire entre l'incidence de la gonococcie et l'incidence du VIH, les gonococcies représentent toutefois, l'indicateur le plus sensible d'une augmentation des comportements à risque et d'une possible reprise de l'épidémie de VIH dans un avenir proche.

Les systèmes de recueil d'information devraient être adaptés de façon à mieux caractériser les personnes à haut risque d'infection, à décrire les réseaux socio-sexuels, à analyser les durées d'incubation, d'infection et les délais entre l'apparition des symptômes et le recours aux soins, et à évaluer l'efficacité de programmes d'identification des sujets contacts permettant leur traitement. Les systèmes d'information basés sur des laboratoires sentinelles sont les plus sensibles pour détecter une recrudescence des gonococcies, mais sont limités en terme d'informations disponibles. Des informations complémentaires sur l'orientation sexuelle, la date des symptômes et d'un éventuel rapport contaminant ainsi que les antécédents de MST dans l'année, permettraient de définir plus rapidement les interventions nécessaires dès que l'incidence dépasse le seuil attendu.

Remerciements à Ph. Adam, E. Couturier et M-A. Schiltz pour leur contribution à l'interprétation des données et à l'écriture de cet article.

## RÉFÉRENCES

[1] Les gonococcies en France en 1997. Réseau RENAGO. Bulletin épidémiologique annuel. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives. RSNP, Saint-Maurice, France, avril 1999 ; 2:43-6.

- [2] CDC. Trends in gonorrhea in homosexually active men, King County. *MMWR* 1989 ; 38:762-4.
- [3] Catchpole M. Sexually transmitted diseases in England and Wales. *CDR review* 1992 ; 2:1-7.
- [4] Goulet V., Mamet J-P., Rebière I., Sednaoui P., Catalan F. Le gonocoque en France en 1990 : données du réseau RENAGO. *BEH* 1992 ; 17:73-4.
- [5] Fox K.K., Whittington W.L., Levine W.C., Moran J.S., Zaldi A.A., Nakashima A.K. Gonorrhea in the united states, 1981-1996. *Sex. Transm. Dis.* 1998 ; 25:386-93.
- [6] CDC. Gonorrhea among men who have sex with men - selected sexually transmitted diseases clinics, 1993-1996. *MMWR* 1997 ; 46:889-92.
- [7] CDC. Increases in unsafe sex and rectal gonorrhea among men who have sex with men - San Francisco, California, 1994-1997. *MMWR* 1999 ; 48:45-8.
- [8] PHLS. Sexually transmitted diseases quartely report : gonorrhoea in England and Wales. *CDR* 1997 ; 7:220-7.
- [9] Meyer L., Couturier E., Brossard Y. Enquête PREVADAV - Rapport de l'enquête 1997. Décembre 1998.
- [10] Couturier E., Meyer L., Brossard Y. et le groupe PREVADAV. Prevalence de l'infection VIH chez les patients consultant pour suspicion de MST. *BEH* 1993 ; 27:121-2.
- [11] Schiltz M.-A. Les homosexuels face au Sida : enquête 1995 - Regard sur une décennie d'enquêtes. Mars 1998. CNRS-CAMS.
- [12] Adam P., Delmas M.-C., Brunet J.-B. Impact des nouveaux traitements anti-rétroviraux sur les attitudes et les comportements préventifs des lecteurs de la presse gay. In Séropositivité, vie sexuelle et risque de transmission. Collection sciences sociales et Sida, ANRS, 1999 (à paraître).
- [13] Sherrard J., Barlow D. Gonorrhoea in men : clinical and diagnostic aspects. *Genitourin. Med.* 1996 ; 72:422-6.
- [14] CDC. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1997 ; 47:59-69. RR-1.
- [15] Thomas J.C., Tucker M.J. The developpement and use of the concept of a sexually transmitted disease core. *JID* 1996 ; 174:S134-S143.

**ERRATUM** - Dans le *BEH* n° 23/99 : « RECOMMANDATIONS SANITAIRES POUR LES VOYAGEURS », il est indiqué à plusieurs reprises et notamment dans le tableau listant les pays pour lesquels une chimioprophylaxie est nécessaire, qu'il est « licite dans certaines conditions, de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à 8 jours, à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent, de consulter en urgence en cas de fièvre ».

Dans le texte ainsi que dans le tableau, « séjour inférieur à 8 jours » doit être remplacé par « séjour inférieur à 7 jours ».

Association pour le développement de l'épidémiologie de terrain



## XV<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques EPITER

Veyrier-du-Lac, Annecy - 24 et 25 septembre 1999

L'Association EPITER\* organise ses Journées Scientifiques annuelles les 24 et 25 septembre 1999 à Veyrier-du-Lac (Haute-Savoie). Ces journées s'adressent à tous ceux et celles qui travaillent ou s'intéressent à l'épidémiologie d'intervention, qu'ils soient ou non membres de l'association EPITER.

### Programme préliminaire :

- Conférence du Professeur Jean-François Girard :  
« L'épidémiologie : une discipline politique ? »
- Table ronde : « Epidémiologie : une discipline ou un carrefour de disciplines ? »

- Communications orales sur thème libre de 10 minutes
- Communications affichées
- Forums sur les thèmes suivants : échantillonnage, méthodes d'analyse géographique en épidémiologie

### Renseignements sur les inscriptions et la possibilité de communications :

Secrétariat Epiter, 14, rue du Val d'Osne  
94415 Saint-Maurice cedex  
Tél. : 01.43.96.65.08

E-mail : epiter@magic.fr - <http://www.epiter.org>

\* Association pour le Développement de l'Épidémiologie de TERrain, Association Loi 1901 - Préfecture du Val de Marne n° 0941006165 - Reconnue au titre de Formation Continue n° 11940324694