



L'équipe du B.E.H.

vous souhaite une bonne année 1991

ENQUÊTE

LE GONOCOQUE EN FRANCE EN 1989

Réseau national du gonocoque (RENAGO)

B. BLAISOT*, M. MACKIE*, P. SEDNAOUI**, V. GOULET***, F. CATALAN**

Un réseau national de surveillance des gonocoques par les laboratoires d'analyses médicales a été mis en place depuis le mois de juin 1985, à l'initiative de la Direction générale de la Santé en collaboration avec le Centre national de référence des maladies sexuellement transmissibles et le Laboratoire national de la Santé, afin de surveiller au niveau national l'évolution du pourcentage de souches de gonocoques productrices de β -lactamase ainsi que l'évolution de la gonococcie en France.

ANALYSE DES FICHES D'ENQUÊTES

En 1989, 114 laboratoires privés et hospitaliers ont participé à l'enquête RENAGO, ce qui représente 2,7 % du nombre total de laboratoires de microbiologie.

Parmi ces 114 laboratoires, 93 ont participé régulièrement, c'est-à-dire qu'ils ont renvoyé les 12 fiches mensuelles de 1989.

Le nombre total de laboratoires participant a peu varié en 4 ans, mais le nombre de laboratoires participant régulièrement a été multiplié par 2,5 en 3 ans.

L'ensemble des laboratoires de RENAGO a effectué, en 1989, 107 860 recherches de gonocoques : 12 112 chez les hommes, 95 737 chez les femmes et 11 chez des patients de sexe non précisé.

Le nombre d'isolements s'élève à 384 avec 293 cas masculins, 80 cas féminins et 11 cas de sexe inconnu. Le sexe ratio hommes/femmes est de 3,66.

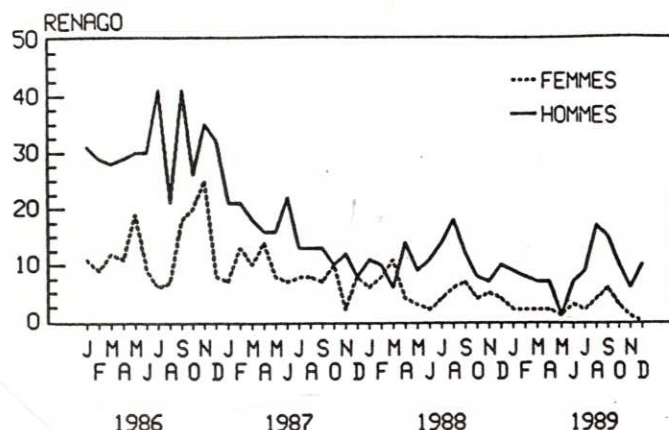
Le pourcentage d'isolements diminue de façon constante depuis 1986, et ce, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (tabl. 1).

Tableau 1. — Pourcentage de cas isolés par rapport au nombre de recherches effectuées entre 1986 et 1989

	1986	1987	1988	1989
Hommes	7,8	4,2	3,2	2,4
Femmes	0,5	0,3	0,4	0,1
Sexe ratio (h/f)	2,80	2,38	2,14	3,66

On observe également une diminution importante du nombre de souches isolées par les laboratoires réguliers depuis 4 ans (fig. 1 et tabl. 2). Cette diminution, particulièrement importante entre 1986 et 1987, s'est poursuivie avec une amplitude plus faible en 1988 et 1989.

Figure 1. — Évolution mensuelle du nombre de gonocoques isolés par les 32 laboratoires RENAGO réguliers entre 1986 et 1989



En 1989, la rubrique « Âge » a été complétée dans 64 % des cas. L'âge moyen est de 29,9 ans pour les hommes et de 27,3 ans pour les femmes, avec des âges médians respectifs de 27 et 26 ans (fig. 2).

* Internes en pharmacie (L.N.S.).

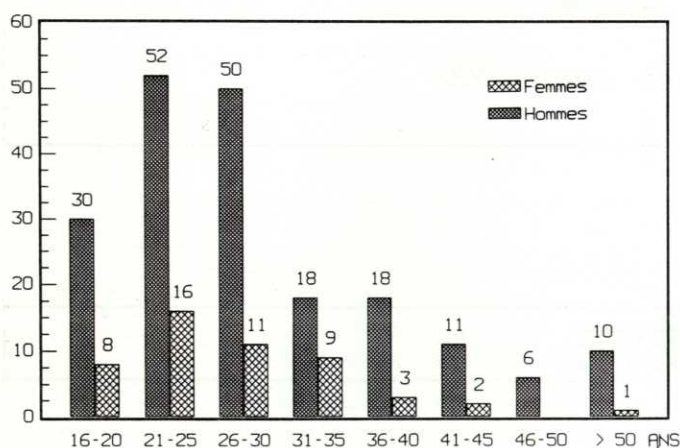
** Institut Alfred-Fournier (Centre national de référence des M.S.T.).

*** Laboratoire national de la Santé (L.N.S.).

Tableau 2. — Nombre de souches de gonocoques isolées par les laboratoires du réseau RENAGO entre 1986 et 1989

	1986	1987	1988	1989
Totalité des laboratoires	867	665	561	384
32 laboratoires réguliers entre 1986 et 1989	528	285	194	134
56 laboratoires réguliers entre 1987 et 1989	—	441	313	212
73 laboratoires réguliers entre 1988 et 1989	—	—	381	262

Figure 2. — Répartition des cas de gonococcie en 1989 en fonction de l'âge des patients (réseau RENAGO)



La notion d'existence de symptômes cliniques au moment du prélèvement a été précisée pour 266 déclarations. D'après ces déclarations, le pourcentage de sujets symptomatiques par rapport au nombre de sujets présentant une gonococcie est de 99 % chez les hommes et de 84 % chez les femmes.

Les gonocoques sont isolés principalement, chez l'homme, à partir de l'urètre (97 % des cas) et chez la femme à partir du col ou du vagin (93 % des isollements).

Sur 172 réponses pour lesquelles le lieu de contamination est précisé, 162 correspondent à une contamination en France et 10 à une contamination hors France métropolitaine (5,8 %). Le lieu a été précisé 4 fois : 1 cas au Brésil, 1 cas en Afrique, 1 cas en Guyane française et 1 au Viêt-Nam. Bien que ce pourcentage de contamination hors territoire métropolitain augmente régulièrement depuis 4 ans, il reste faible.

La notion d'antibiothérapie préalable a été précisée dans 229 cas. Seulement 11 cas (4,8 % des réponses) ont été traités par des antibiotiques avant le prélèvement : tous étaient de sexe masculin.

Dans les 5 cas où l'antibiotique utilisé est précisé, nous retrouvons des pénicillines dans 4 cas (dont 2 fois ampicilline) et dans 1 cas, une cycline.

ÉTUDE DES SOUCHES PAR LE CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE

252 souches, soit 65,6 % des gonocoques isolés par les laboratoires du réseau ont été adressées au Centre national de référence des maladies sexuellement transmissibles.

Depuis 1986, les souches adressées au Centre de référence ainsi que celles qui ont pu être repiquées, sont en diminution constante. Mais il faut noter que le pourcentage des souches qui ont pu être étudiées est en légère augmentation, conséquence d'un meilleur respect par les laboratoires transmetteurs, des délais d'acheminement et des modalités techniques d'utilisation des milieux de transport (tabl. 3).

Tableau 3. — Nombre de souches de *N. gonorrhoeae* identifiées par RENAGO de 1986 à 1989

	1986	1987	1988	1989
Gonocoques isolés par le réseau	867	666	554	384
Gonocoques reçus au Centre de référence	693 (79 %)	421 (63,2 %)	413 (74 %)	252 (65,6 %)
Gonocoques remis en culture	292 (42 %)	207 (49,2 %)	161 (39 %)	146 (58 %)

Sensibilité aux antibiotiques

Pénicilline (valeurs critiques 0,25 – 16 mg/l)

8,9 % des souches de *N. gonorrhoeae* testées en 1989 étaient productrices de β -lactamase (P.P.N.G.). Ce chiffre est en très nette augmentation par rapport aux années précédentes où l'on avait déjà constaté une légère tendance à la hausse.

L'évolution dans le temps montre une diminution progressive du groupe des gonocoques très sensibles à la pénicilline, au profit des gonocoques moins sensibles ou résistants (tabl. 4).

Tableau 4. — Sensibilité à la pénicilline de *N. gonorrhoeae* de 1986 à 1989

Sensibilité à la pénicilline	1986	1987	1988	1989
Très sensibles : C.M.I. \leq 0,625 mg/l.	160 (54,8 %)	104 (50,7 %)	48 (32,4 %)	48 (34 %)
Moins sensibles : 0,625 mg/l < C.M.I. \leq 1 mg/l	124 (42,5 %)	88 (42,9 %)	92 (62,2 %)	74 (52,5 %)
Résistants : C.M.I. > 1 mg/l	8 (2,74 %)	13 (6,3 %)	8 (5,4 %)	19 (13,5 %)

Cette augmentation de la résistance est particulièrement importante chez les patients jeunes.

La composition plasmidique de 11 souches productrices de β -lactamase (P.P.N.G.) a été étudiée par la technique de l'extraction du D.N.A. suivie d'une électrophorèse en gel d'agarose et révélation par le bromure d'éthidium. 3 souches de référence : CG 2294, LSQP 2933 et GL 1018 ont été utilisées respectivement pour le témoin africain, asiatique et pour le plasmide 3,05. La répartition des différents plasmides pour les 11 souches a été la suivante :
— 3,2 Md (Afrique) : 4 souches;
— 4,5 Md (Asie) : 5 souches;
— 3,05 Md : 1 souche.

Parmi les souches africaines, une ne comportait pas le plasmide de transfert (24,5 Md).

La plupart des souches P.P.N.G. étudiées en 1987-1988 [1] possédaient un plasmide 3,2 Md (12 cas sur 18).

Tétracyclines (valeurs critiques : 4-8 mg/l).

L'année 1989 est une année charnière pour le réseau RENAGO, car pour la première fois, sont apparues 3 souches de gonocoques hautement résistantes à la tétracycline (C.M.I. > 8 mg/l).

L'étude de la composition plasmidique a été effectuée sur 2 de ces 3 souches. Toutes possèdent un plasmide de 25,2 Md caractéristique du plasmide de résistance à la tétracycline (T.P.N.G.), associé à un petit plasmide cryptique de 2,6 Md. Le plasmide de résistance à la tétracycline (TET M) résulte de la recombinaison du plasmide conjugatif d'une souche sensible avec le déterminant TET M du streptocoque.

L'une des 3 souches étudiées possède aussi un plasmide de résistance à la pénicilline de 3,2 Md de type africain (P.P.N.G.).

La répartition des souches en fonction des C.M.I. de la tétracycline montre en 1989, comme pour la pénicilline, 3 populations de gonocoques :

- une restée très sensible (C.M.I. \leq 8 mg/l) : 83 % des souches;
- une devenue moins sensible à la tétracycline ou résistante à bas niveau par mutation chromosomique (1 mg/l < C.M.I. \leq 8 mg/l) : 14,9 % des souches;
- et, enfin un groupe résistant (C.M.I. > 8 mg/l) : 2,1 % des souches (tabl. 5).

Cette résistance à bas niveau résulte d'une mutation au niveau des *loci* TET, METR et PEN B.

Enfin, il est intéressant de noter que les souches β -lactamase positives (P.P.N.G.) sont beaucoup moins sensibles à la tétracycline, que les souches β -lactamase négatives.

Ceftriaxone (valeurs critiques : 4-32 mg/l).

Cette céphalosporine de troisième génération est testée depuis le début de l'année 1989 en remplacement de la céfoxitine, céphalosporine de deuxième génération. La ceftriaxone est remarquablement efficace sur tous les gonocoques, sécrétants ou non de β -lactamase. Toutes les souches ont une C.M.I. \leq 0,0156 mg/l.

Ciprofloxacine (valeurs critiques : 1-4 mg/l).

La ciprofloxacine, quinolone fluorée, est testée en C.M.I. sur les souches de gonocoque depuis le début de l'année 1989. Cet antibiotique est très efficace puisque 100 % des gonocoques ont une C.M.I. \leq 0,0156 mg/l.

Thiamphénicol (valeurs critiques : 8-16 mg/l).

Il n'existe pas de souches de gonocoques en 1989 à haut niveau de résistance au thiamphénicol, mais on constate l'émergence de souches moins sensibles ou de bas niveau de résistance (18 soit 12,9 %) (C.M.I. \geq 3,12 mg/l).

Le pourcentage des souches moins sensibles au thiamphénicol est aussi plus important dans le groupe des P.P.N.G. (42 %) contre (10,2 %) pour les gonocoques β -lactamase négatifs.

Spectinomycine (valeurs critiques : 64 mg/l).

Le taux de résistance à cet antibiotique est nul, puisque aucune souche ayant une C.M.I. \geq 64 mg/l n'a été isolée en 1989, comme les 3 années précédentes.

Tableau 5. — Sensibilité à la tétracycline de *N. gonorrhoeae* de 1986 à 1989

Sensibilité à la tétracycline	1986	1987	1988	1989
Très sensibles : C.M.I. \leq 1 mg/l	282 (96,57 %)	193 (93,24 %)	154 (95,66 %)	117 (83 %)
Moins sensibles : 1 mg/l < C.M.I. 8 mg/l	10 (3,43 %)	88 (6,76 %)	92 (4,43 %)	74 (14,9 %)
Résistants : C.M.I. $>$ 8 mg/l	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,1)

CONCLUSION

On constate qu'après 4 ans d'existence, le réseau RENAGO fonctionne bien, si l'on en juge par le nombre croissant de laboratoires participant de façon régulière et soutenue (37 en 1986, 93 en 1989).

Grâce à la collaboration active de ces laboratoires, les données recueillies ont permis de mettre en évidence que :

- le nombre total de souches de *N. gonorrhoeae* isolées par un échantillon constant de laboratoires continue de diminuer régulièrement. Du fait que pendant la même période le nombre d'urétrites masculines recensées par le réseau de médecins sentinelles s'est réduit de moitié, on peut considérer que la diminution du nombre d'isollements de *N. gonorrhoeae* correspond réellement à une baisse de l'incidence de la gonococcie en France [2];
- le pourcentage d'isollements diminue également depuis 1986, et ce, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Cependant la diminution d'isollements a été plus importante chez la femme que chez l'homme entre 1988 et 1989 ce qui a entraîné une augmentation du sexe ratio des cas de gonococcies recensées par RENAGO en 1989;
- la tranche d'âge la plus atteinte demeure les 20-30 ans. Cependant il est à noter que le pourcentage de sujets âgés de moins de 20 ans a augmenté depuis 4 ans. Chez les patients ayant été prélevés dans un laboratoire du réseau RENAGO en 1989, on observe que la gonococcie survient à un âge plus jeune chez la femme (âge moyen = 27,3 ans) que chez l'homme (âge moyen = 29,9 ans).

Le pourcentage de souches parvenues au Centre national de référence des M.S.T. et ayant pu être étudiées s'est considérablement amélioré (58 % en 1989 au lieu de 39 % en 1988), conséquence d'un meilleur respect par les

laboratoires transmetteurs des délais d'acheminement et des modalités techniques d'utilisation des milieux de transport.

L'analyse des souches de RENAGO par le Centre national de référence montre que le nombre de souches productrices de β -lactamase (P.P.N.G.) a doublé de 1988 à 1989, atteignant 8,9 % pour cette dernière année. Cette progression de la résistance est particulièrement importante chez les sujets jeunes qui semblaient jusque-là épargnés.

Par ailleurs, la résistance à bas niveau des souches de gonocoques vis-à-vis de la pénicilline et de la tétracycline a augmenté depuis 1986. La moindre sensibilité à la pénicilline (0,525 mg/l < C.M.I. \leq 1 mg/l), liée à une résistance chromosomique relative, touche plus de 50 % des souches. La moindre sensibilité à la tétracycline (1 mg/l < C.M.I. \leq 8 mg/l) touche près de 15 % des souches en 1989. Les P.P.N.G. présentent cette moindre sensibilité avec une fréquence plus élevée que les souches β -lactamase négatives. Cette évolution vers une multi-résistance est préoccupante du fait de l'augmentation progressive des souches P.P.N.G. en France.

L'année 1989 représente un tournant dans l'épidémiologie de la gonococcie en France du fait de l'apparition des premières souches de *N. gonorrhoeae* porteuses d'un plasmide responsable d'une résistance à haut niveau à la tétracycline (T.R.N.G.) [3].

Les souches T.R.N.G. ont été isolées aux États-Unis pour la première fois en 1985. En 1989, elles représentent 4,9 % des isollements du réseau G.I.S.P. (Gonococcal Isolate Surveillance Project), mis en place en 1986 par le C.D.C. (Centers for Diseases Control) d'Atlanta [4].

Le plasmide responsable de cette haute résistance (TET M) de taille de 25,2 Mda, a été identifié dans des souches de *N. gonorrhoeae* d'autotypes et/ou sérotypes différents, ce qui montre son haut pouvoir de transmission. Lorsque ce plasmide s'associe au plasmide africain (3,2 Mda) ou asiatique (4,5 Mda), il confère aux souches une haute résistance à la fois à la pénicilline et à la tétracycline. Cette association de plasmides peut être transmise sur des souches de *N. gonorrhoeae* sensibles, ce qui peut expliquer l'émergence rapide de souches T.R.N.G.-P.P.N.G.; s'agissant du réseau G.I.P.S., leur taux est passé de 0,02 % pour les souches isolées entre septembre 1987 et décembre 1988 à 0,9 % pour celles isolées en 1989 [5]. La rapide dissémination de telles souches risque d'assombrir l'avenir thérapeutique de la gonococcie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] SEDNAQUI P., CATALAN F., GOULET V., MILANIVIC A., MACKIE M. — Étude des souches de *Neisseria gonorrhoeae* P.P.N.G. du réseau RENAGO. *B.E.H.* n° 48/1989 : 203.
- [2] MASSARI V., VALLERON A.-J. — Recent Reduction in Male Urethritis in France. *A.J.P.H.*, 1989, 79 : 665.
- [3] MILANOVICA., SEDNAQUI P., GOULET V., CATALAN F. — Résistance du gonocoque à la tétracycline. *B.E.H.*, n° 47/1989 : 199.
- [4] CENTERS FOR DISEASE CONTROL. — Plasmid — Mediated Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* — United States, 1988 and 1989. *M.M.W.R.*, 1990, 39 : 284-93.
- [5] SCHWARCZ S.-K., ZENILMAN J.-M., SCHNELL D. et al. — National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. — *JAMA*, 1990, 264 : 141-1417.

LA FIN D'UNE GRÈVE

Commencé le 2 avril dernier, le mouvement de protestation des médecins inspecteurs de la santé a pris fin le 3 décembre 1990.

Ce mouvement avait pour effet de rendre impossible la transmission, à la Direction générale de la Santé, des relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladie par les directions départementales des Affaires sanitaires et sociales.

Toutefois, pour des raisons pratiques, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles restera suspendue jusqu'au B.E.H. n° 52 de 1990. Elle reprendra normalement à compter du premier numéro de l'année 1991 et sera précédée d'une synthèse de ces données pour l'année écoulée.

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT

Rédacteur en chef : D^r Elisabeth BOUVET

Rédaction : D^r Jean-Baptiste BRUNET, Loetizia FROMENT, Bruno HUBERT,
Anne LAPORTE, Colette ROURE

Administration : M. André CHAUVIN — Secrétariat : Mme Sylvie CLUZAN

Direction générale de la Santé

Sous-direction de la Prévention générale et de l'Environnement

Bureau 1 C : 1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP - Tél : (1) 47 65 25 54

N° CCP : 2015 AD

Revue disponible uniquement par abonnement : 200 F pour l'ensemble des publications de l'année civile.
Le seul mode de paiement accepté est le paiement à la commande. Les demandes d'abonnement
doivent être faites exclusivement par courrier adressé à :

IMPRIMERIE NATIONALE — DÉPARTEMENT DIFFUSION
B.P. 637, 59506 DOUAI CEDEX