

RAPPORT D'ORIENTATION

Dépistage et prise en charge de l'infection à
Neisseria gonorrhoeae : état des lieux et
propositions

Décembre 2010

Ce rapport d'orientation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	5
Méthode de travail	6
1 Méthode - rapport d'orientation	6
1.1 Choix du thème de travail	6
1.2 Cadrage du sujet et choix du format	6
2 Gestion des conflits d'intérêts	8
3 Recherche documentaire	8
3.1 Recherche documentaire : méthodes	8
3.2 Recherche documentaire : résultats	8
Introduction	9
1 Cadre général de l'évaluation	9
1.1 Origine de la saisine	9
1.2 Objectifs	9
2 Méthodologie	10
3 Portée du document	11
État des lieux de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
1 L'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – histoire naturelle de la maladie	12
1.1 Définition et physiopathologie de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
1.2 Expression clinique de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
1.3 Infection non traitée ou échec de traitement	14
1.4 Impact sur le risque de transmission de l'infection par le VIH	15
1.5 Histoire naturelle de la maladie : points clés	16
2 Epidémiologie de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	17
2.1 Epidémiologie de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en France	17
2.2 Épidémiologie de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> à l'étranger	28
2.3 Épidémiologie : points clés	33
3 Identification de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	34
3.1 État des lieux des pratiques	34
3.2 La microscopie	35
3.3 La culture	36
3.4 La biologie moléculaire	38
3.5 Les tests rapides immunologiques	53
3.6 Identification de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : conclusions	55
4 Traitement de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	59
4.1 Choix des molécules et résistances de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	59
4.2 Prise en charge thérapeutique : recommandations françaises et internationales	62
4.3 Traitement : conclusions	67
5 Synthèse et propositions	69

Les stratégies de dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.....	74
1 Recommandations existantes en matière de dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.....	74
1.1 Recommandations européennes	74
1.2 Recommandations du Royaume-Uni	74
1.3 Recommandations des États-Unis	76
1.4 Recommandations du Canada	77
1.5 Synthèse	78
2 Efficacité, acceptabilité et efficience des stratégies de dépistage des infections à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>: revue de la littérature	80
2.1 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> dans certaines populations : analyse de l'efficacité et de l'efficience	81
2.2 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à <i>N. gonorrhoeae</i> dans certaines structures d'offre de soins et de dépistage : analyse de l'efficacité et de l'efficience	85
2.3 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à <i>N. gonorrhoeae</i> par auto-test à domicile : évaluation économique	96
2.4 Synthèse	99
3 Dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en France : état des lieux.....	100
3.1 Objectifs nationaux	100
3.2 La prévention primaire : une alternative au dépistage	101
3.3 État des lieux des pratiques de dépistage en France	105
4 Dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en France : évaluation de la pertinence et avis du groupe de travail.....	112
4.1 Evaluation de la pertinence du dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	112
4.2 Dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : avis du groupe de travail	116
5 Dépistage de l'infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en France : synthèse et propositions	118
Conclusions et propositions.....	119
Perspectives et pistes de recherche	124
Annexe 1. Recherche documentaire.....	125
Références bibliographiques.....	129
Participants	140

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (*Tableau 0*).

Tableau 0. Abréviations les plus courantes.	
Abréviation	Libellé
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
C3G	Céphalosporines orales de 3 ^e génération
CDAG	Consultation de dépistage anonyme et gratuit
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CIDDIST	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CNR	Centre national de référence
CPEF	Centre de planification et d'éducation familiale
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
DGS	Direction générale de la santé
HSH	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
IST	Infection sexuellement transmissible
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
Rénago	Réseau national des gonocoques
RésIST	Réseau de cliniciens exerçant dans les CIDDIST
USTI	<i>International union against sexually transmitted infections</i>
TAAN	Technique d'amplification des acides nucléiques
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Méthode de travail

1 Méthode – rapport d'orientation

Le rapport d'orientation est un format d'évaluation rapide et synthétique, qui a pour objet de permettre de rendre un avis qui soit le plus objectif possible, indépendant des groupes de pression, mis en perspective avec les bénéfices attendus pour le patient et la société. Il entre dans le cadre des évaluations rapides, permettant ainsi une meilleure réactivité tout en répondant à des critères d'élaboration et de format spécifiques.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'utilisateurs ou de patients concernés par le thème des recommandations.

À la différence des recommandations en santé publique, la revue de la littérature peut ne pas être exhaustive. De même, l'interrogation des professionnels peut prendre des formes différentes.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'utilisateurs.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Cadrage du sujet et choix du format

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet du Service évaluation économique et santé publique, afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) pour validation.

Le choix, entre une évaluation classique et un rapport d'orientation, est discuté au moment du cadrage du thème, en fonction de la cible de l'évaluation et du destinataire demandeur. Il paraît licite de choisir le format « rapport d'orientation », lorsque la survenue d'un problème aigu de santé publique nécessite une décision rapide, lorsque la conclusion d'un essai clinique nécessite l'actualisation d'une évaluation antérieure, lorsqu'un changement de réglementation pose le problème du repositionnement des recommandations et/ou décisions prises antérieurement, lorsque l'évaluation permet de traiter une question précise pour laquelle la réponse est focalisée ou pour laquelle la réponse est attendue dans des délais courts.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique

différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un chef de projet et un chargé de projet ont sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente, et coordonné le travail du groupe. Ils ont ensuite rédigé l'argumentaire scientifique des recommandations.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier, et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la Commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale du rapport d'orientation

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations ainsi que le processus de réalisation sont discutés par la Commission d'évaluation économique et santé publique. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la Commission d'évaluation économique et santé publique, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Le chef de projet de la HAS garantit la conformité et assure la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques, médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents, non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise), sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

2 Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Recherche documentaire : méthodes

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet, et a été limitée aux publications en langue française et anglaise.

Elle a porté sur la période du 01/1998 au 08/2010.

Les sources suivantes ont été utilisées :

- pour la littérature internationale : base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : bases de données Pascal et Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et la bibliographie des documents analysés.

3.2 Recherche documentaire : résultats

- Nombre références identifiées, toutes sources confondues : 669.
- Nombres de références analysées : 434.
- Nombre de références retenues : 173.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 1.

Introduction

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS afin que soient appréciés l'intérêt et la nécessité de la mise en place d'un programme de dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) en France.

L'infection à *N. gonorrhoeae*, ou gonococcie, est une infection sexuellement transmissible (IST). Depuis 1998, une recrudescence des cas de gonococcies est observée, comme pour d'autres IST.

Chez les hommes, la symptomatologie est le plus souvent bruyante alors que chez les femmes, l'infection est asymptomatique dans plus de la moitié des cas.

Les gonococcies non traitées peuvent évoluer vers des formes compliquées locorégionales et peuvent favoriser la transmission du VIH.

La diffusion croissante dans la population jeune, le diagnostic parfois tardif et le développement de nouvelles techniques de détection justifient que soit évaluée l'opportunité du dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* en France.

L'infection urogénitale basse due à *Chlamydia trachomatis*, la syphilis et l'infection par le VIH ont déjà fait l'objet d'évaluations par la HAS dans le cadre de programmes de dépistage.

1 Cadre général de l'évaluation

1.1 Origine de la saisine

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS pour une inscription à son programme de travail 2007 sur le thème : « stratégies de dépistage du gonocoque ».

Dans sa demande, la DGS rappelle :

- le contexte général de recrudescence des infections sexuellement transmissibles (IST) et de modification des comportements sexuels à risque ;
- la résurgence des cas de gonococcies diagnostiqués par les réseaux de surveillance ;
- la diffusion croissante de cette infection chez la population jeune et le diagnostic parfois tardif ;
- les complications sévères que cette infection est susceptible d'entraîner, en particulier chez les femmes, et le risque de transmission sexuelle du VIH plus élevé en cas de gonococcie ;
- les progrès technologiques et le développement de nouvelles techniques de détection de l'infection ;
- l'évolution de la résistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques, mise en évidence par les données de surveillance ;
- la mise en œuvre d'un axe stratégique du *Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST* pour 2005 – 2008, et la contribution à la définition des objectifs de ce même plan pour 2009 – 2012.

1.2 Objectifs

L'objectif initial du demandeur était d'évaluer *a priori* la mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* : définition des bonnes pratiques de dépistage en fonction de populations ciblées et de l'environnement, modalités du dépistage et élaboration de recommandations pour les professionnels de santé.

Un cadrage du sujet a été proposé par la HAS après analyse bibliographique initiale, prises de contacts avec les professionnels et le demandeur.

L'analyse de la demande a montré que les critères de l'OMS, actualisés par l'Anaes en 2004, permettant de juger de la pertinence de l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage ne pourront pas être renseignés (maladie dont l'histoire naturelle est connue et ayant des conséquences graves, accessible à un traitement efficace codifié, pouvant être diagnostiquée efficacement à une phase précoce et de latence par un examen non invasif et peu coûteux, justifiant un dépistage régulier des sujets à risque). Il semblait donc prématuré d'envisager de répondre à la question telle qu'elle a été formulée par le demandeur. Un état des lieux des données, non suffisamment renseignées ou manquantes, et une réflexion approfondie sur l'opportunité du dépistage de cette IST semblaient davantage appropriés.

Ainsi, les objectifs validés en accord avec l'avis du demandeur et des membres de la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP)¹ sont les suivants :

- Établir un état des lieux des données disponibles ou non sur l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : histoire naturelle de la maladie, épidémiologie, identification et traitement.
- Identifier l'ensemble des problèmes posés par la prise en charge diagnostique et thérapeutique des gonococcies en France, et s'interroger sur les évolutions souhaitables.
- Conduire une réflexion sur l'opportunité du dépistage, afin d'identifier les stratégies possibles de dépistage en fonction de populations ciblées et de l'environnement.

2 Méthodologie

Le format retenu est le rapport d'orientation n'établissant pas de recommandations, mais permettant de définir des propositions.

Le rapport d'orientation est une synthèse argumentée des principales données cliniques et économiques sur cette IST. La revue de la littérature a permis de sélectionner les études récentes, de bonne qualité méthodologique, permettant d'apporter des éléments d'explications ou des pistes de réflexions aux principales problématiques mises en évidence en lien avec l'histoire naturelle de la maladie, l'épidémiologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Par ailleurs, l'évaluation de l'opportunité du dépistage des gonococcies en France a reposé, à titre principal, sur une revue systématique et critique de la littérature clinique et économique.

Le champ de l'évaluation n'a pas été délimité à une population spécifique en fonction de critères de sélection prédéfinis.

La stratégie de recherche documentaire a été précisée dans la partie « Méthode de travail ». Ont été sélectionnées les recommandations, revues systématiques et méta-analyses ainsi que les études originales, à l'exclusion des lettres et *abstracts* (sauf cas particulier), portant sur des thématiques en lien avec les objectifs identifiés et correspondant au champ d'évaluation délimité.

Un groupe de travail pluridisciplinaire, composé de 23 professionnels et représentants des associations de patients ou d'usagers, a été constitué.

À partir des éléments issus de l'analyse critique de la littérature disponible, et de l'avis et l'expérience des experts du groupe de travail, des propositions sur les évolutions souhaitables de la prise en charge actuelle de l'infection à *N. gonorrhoeae* ont été rédigées. Elles ont été discutées par l'ensemble des professionnels et représentants des associations de patients et d'usagers, lors d'une première réunion de travail en novembre 2009.

¹ La note de cadrage est disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

Un groupe de lecture composé de 42 experts a été constitué par la HAS, selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il a été consulté par courrier, et a donné un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire ainsi que sur les propositions à partir d'une échelle graduée de 1 à 9, permettant d'évaluer le degré d'accord ou de désaccord. Les commentaires du groupe de lecture ainsi que la cotation des propositions ont été analysés et discutés lors de la seconde réunion du groupe de travail au mois de mars 2010 (la médiane étant située entre 8 et 9, l'ensemble des propositions ont été validées par le groupe de lecture). La version finale des propositions a été rédigée à l'issue de cette dernière réunion, et validée par l'ensemble des membres du groupe.

3 Portée du document

Les cibles professionnelles principales sont : les infectiologues, les dermatologues, les gynécologues médicaux et gynécologues-obstétriciens, les urologues, les biologistes et microbiologistes, les médecins généralistes, les médecins scolaires et universitaires, les médecins de santé publique, l'ensemble des professionnels des CDAG-CIDDIST et CPEF, ainsi que les associations de patients et d'utilisateurs impliquées notamment dans le domaine de la lutte contre les IST.

État des lieux de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

1 Infection à *Neisseria gonorrhoeae* – histoire naturelle de la maladie

1.1 Définition et physiopathologie de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

Le gonocoque ou *Neisseria gonorrhoeae*, est un diplocoque, Gram négatif, appartenant au genre *Neisseria* (1). Le genre *Neisseria* regroupe des bactéries, aérobies strictes, oxydase-positives, habituellement regroupées en paires, intracellulaires ou extracellulaires. Le gonocoque est un germe strictement humain.

L'infection à *Neisseria gonorrhoeae* est transmissible par contact direct, essentiellement lors de rapports sexuels (général, buccal ou anal) entre une personne infectée, symptomatique ou non, et une autre personne. La gonococcie touche particulièrement les muqueuses de l'urètre, le col utérin, le vagin, la région anorectale, l'oropharynx, et parfois des conjonctives reflétant le manuportage chez l'adulte ou transmis au nouveau-né par une mère contaminée. Chez les femmes enceintes, la contamination du nouveau-né peut faire suite à l'accouchement. Exceptionnellement, il a été rapporté des contaminations indirectes par les mains ou des objets souillés.

Le risque de contamination par transmission sexuelle après un contact infectant est estimé à 20 % chez l'homme et de 50 % à 90 % chez la femme (2).

1.2 Expression clinique de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

1.2.1 Expression clinique de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* chez l'homme

L'infection gonococcique génitale chez l'homme se manifeste le plus fréquemment par une urétrite antérieure aiguë, après une période d'incubation silencieuse et contagieuse de 2 à 7 jours (3). Le tableau clinique est le plus souvent bruyant, caractérisé par un écoulement urétral purulent, dysurie et brûlures mictionnelles intenses (4).

Le début est brutal et se manifeste par une dysurie douloureuse, avec un écoulement urétral purulent jaune verdâtre généralement abondant, un prurit urétral, des symptômes d'épididymite, une méatite inflammatoire, voire une balanite. Selon Fahri et Dupin, 90 % à 95 % des urétrites gonococciques s'accompagnent d'un écoulement urétral, plus souvent purulent (70 %) que clair (30 %) ; dans moins de 10 % des cas, l'infection se manifeste uniquement par des signes fonctionnels sans écoulement, et de façon exceptionnelle, les patients sont totalement asymptomatiques (moins de 1 % des cas) (5).

Dans sa forme classique, l'infection est isolée et non fébrile. Il est possible de retrouver parfois des adénopathies inguinales.

1.2.2 Expression clinique de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* chez la femme

Chez la femme, l'infection gonococcique passe le plus souvent inaperçue. Selon l'OMS, l'infection est asymptomatique dans plus de 50 % des cas (6). Les données, rapportées dans certaines études, estiment que 70 à 90 % des femmes, pour lesquelles la recherche bactériologique de *N. gonorrhoeae* est positive, sont asymptomatiques (2,5,7).

Le diagnostic clinique est par conséquent souvent difficile par la discrétion, voire l'absence de signes urogénitaux.

Le canal endocervical est le site de prédilection de la gonococcie. La durée d'incubation, moins bien connue et probablement plus variable que chez l'homme, pourrait être d'une dizaine de jours en moyenne (2).

Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste le plus souvent par une cervicite avec des leucorrhées purulentes (cervico-vaginite), voire une irritation vulvaire (cervico-vulvo-vaginite), auxquelles peuvent s'associer une urétrite se traduisant par des brûlures mictionnelles, une dysurie, une dyspareunie, des métrorragies, ou une pesanteur pelvienne (4). Les signes cliniques sont généralement non spécifiques. L'examen peut noter des leucorrhées, avec un col d'aspect normal dans la plupart des cas, mais qui peut être également enflammé avec du pus provenant de l'orifice cervical.

1.2.3 Expression clinique de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* dans les deux sexes

Dans les deux sexes, des foyers infectieux peuvent être retrouvés au niveau anal, pharyngé et des conjonctives. Des formes disséminées peuvent également être observées.

La gonococcie anorectale ou rectite gonococcique peut être totalement asymptomatique ; il est fréquemment rapporté dans les études qu'elle est asymptomatique dans deux cas sur trois (3).

Lorsqu'elle est symptomatique, elle peut se manifester par un prurit anal, une anite, un écoulement rectal purulent, une diarrhée, des saignements anorectaux, un syndrome rectal et/ou des sensations de défécations incomplètes (3,5). Les formes mineures sont plus fréquentes et souvent limitées à une rectite hémorragique discrète ou à la présence de pus sur une muqueuse rectale d'aspect normal (4).

La gonococcie anorectale peut toucher les deux sexes, mais prédomine chez l'homme. Elle touche particulièrement les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) chez qui elle peut dans certains cas représenter la seule manifestation clinique. Très peu de femmes ayant une gonococcie anorectale n'ont pas de localisation urogénitale associée (2).

L'atteinte oropharyngée est le plus souvent totalement asymptomatique. Elle peut parfois se traduire par une pharyngite ou une angine spontanément régressive (2).

Selon des études françaises, l'atteinte oropharyngée touche 3 à 10 % des hétérosexuels, 10 à 40 % des HSH, et 5 à 20 % des femmes ayant une gonococcie tous sites confondus (3,8).

Chez l'adulte, la conjonctivite gonococcique est rare, et survient après une infection génitale non traitée acquise sexuellement, et résulte d'une auto-inoculation par manuportage (urines, sécrétions génitales contaminées) (4).

La dissémination hématogène d'une infection gonococcique non traitée est possible : arthrite, dermatite, endocardite, méningite. L'expression clinique associe le plus souvent oligo-arthrite et lésions cutanées dans un contexte septique avec fièvre (4).

Les gonococcies disséminées ou septicémie subaiguë sont rares (de 0,5 à 3 % des cas selon les études), et surviennent surtout chez les femmes (9). Cette prédominance féminine est attribuée au caractère souvent asymptomatique dans cette population, entraînant de fait, un non-diagnostic et/ou une prise en charge thérapeutique plus tardive.

1.2.4 Cas particulier de la femme enceinte et du nouveau-né

L'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse au cours des trois trimestres. Selon Donders, il existe une corrélation entre une cervicite gonococcique non traitée au cours de la grossesse et un risque 4 fois supérieur d'accouchement prématuré (10). En outre, le risque de rupture prématurée des membranes, de chorio-amnionite, de retard de développement intra-utérin ou d'infection postnatale est plus fréquemment observé chez les femmes infectées (10). Deux études montraient que le risque d'accouchement prématuré pouvait être estimé entre 14 et 23 %, et le taux de mortalité *in utero* à environ 33 %, chez les femmes ayant une gonococcie non traitée (7,11).

La cervicite gonococcique chez la femme enceinte peut être responsable d'infection chez le nouveau-né, lors du passage de la filière génitale infectée (11,12). Après une incubation silencieuse (estimée entre 3 et 15 jours), l'infection du nouveau-né se manifeste le plus souvent par une ophtalmie à gonocoques purulente et bilatérale, dont le risque est la cécité.

Dans le post-partum, l'infection à *N. gonorrhoeae* peut être parfois à l'origine d'une endométrite (4).

1.3 Infection non traitée ou échec de traitement

En l'absence de diagnostic ou en cas d'échec de traitement, l'infection gonococcique peut évoluer vers des formes compliquées.

Chez l'homme, les complications observées peuvent être : l'urétrite postérieure, la prostatite aiguë, l'orchi-épididymite inflammatoire, l'infection des glandes de Cowper, des glandes sébacées du prépuce et des glandes para-urétrales, la balanite ; les plus fréquentes étant, la prostatite et l'orchi-épididymite (2). Elles peuvent conduire à la formation d'abcès, de fibrose urétrale évoluant vers la sténose. La prostatite, non traitée, peut également évoluer vers l'abcédation, et l'épididymite peut être responsable d'infertilité et d'atrophie testiculaire. La proctite, quant à elle, laisse généralement peu de séquelles (2).

Toutefois, l'évolution la plus fréquente d'une urétrite gonococcique, non traitée chez l'homme, est la disparition des symptômes : les symptômes peuvent disparaître chez plus de 95 % des hommes dans un délai de 6 mois (2). Cependant, l'infection persiste aussi longtemps qu'elle n'est pas traitée. En l'absence de traitement ou en cas d'échec, le risque de transmission subsiste, et fait le lit de complications ainsi que de séquelles. Des inconnues demeurent cependant sur la physiopathologie de l'infection concernant la durée et le potentiel de transmission en cas de formes asymptomatiques.

Chez la femme, les complications les plus fréquemment observées sont une inflammation des glandes para-urétrales et des glandes de Bartholin, une endométrite et une salpingite, ces dernières étant le plus souvent subaiguës. Les complications, pouvant être observées secondairement, du fait généralement d'un diagnostic retardé, sont une algie pelvienne inflammatoire, une stérilité tubaire et un risque de grossesse extra-utérine (2,5). Certaines études montrent qu'entre 10 et 40 % des cervicites gonococciques non traitées évoluent vers une atteinte inflammatoire pelvienne (12,13). Cependant, aucune étude longitudinale permettant d'évaluer le pourcentage de gonococcies donnant lieu aux principales complications, et notamment, le risque de stérilité, n'a été identifiée en France.

Par comparaison avec l'infection à *C. trachomatis*, les complications liées aux gonococcies sont peu fréquentes (14). Toutes deux peuvent, cependant, entraîner une salpingite avec, à terme, un risque de stérilité tubaire et de grossesse extra-utérine.

Les formes systémiques sont rares. Elles sont marquées par une septicémie subaiguë, et peuvent s'accompagner d'atteintes cutanées (lésions papulopustuleuses et pétéchiales).

Les gonococcies disséminées peuvent se traduire par :

- des atteintes ostéo-articulaires : polyarthrite subfébrile, arthrite purulente, ténosynovites (15) ;
- des manifestations cutanées : lésions papulopustuleuses et pétéchiales, plus rarement des vésiculopustules.

Par ailleurs, il existe des formes exceptionnelles hépatiques, myocardiques, endocardiques et méningées.

1.4 Impact sur le risque de transmission de l'infection par le VIH

La prise en charge des IST fait partie intégrante des stratégies de prévention de l'infection par le VIH.

Des études ont spécifiquement analysé l'infection à gonocoque en tant que facteur de risque de transmission du VIH (16-18). Elles montraient que cette IST augmentait significativement le risque de transmission du VIH (19).

Chez les hommes et les femmes, l'urétrite ou la cervicite gonococcique est associée à un risque de 3 à 6 fois supérieur de transmission du VIH (20,21). Le risque de transmission du VIH étant corrélé à la charge virale VIH, il a été montré que la concentration moyenne du VIH dans le sperme était 10 fois supérieure chez les sujets co-infectés par le VIH et le gonocoque par rapport aux sujets mono-infectés par le VIH, et que les sujets co-infectés étaient 2 fois plus nombreux à excréter du VIH dans leurs sécrétions génitales que les sujets mono-infectés (22). De plus, l'inflammation muqueuse, entraînée par l'infection gonococcique, facilite le passage du VIH lors d'un rapport non protégé. L'infection à *N. gonorrhoeae* favorise donc, non seulement la transmission du VIH, mais aussi sa réception.

1.5 Histoire naturelle de la maladie : points clés

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae* est une bactérie responsable d'infection sexuellement transmissible. Les principaux sites d'infection sont l'urètre, le col utérin, le vagin, la région anorectale, l'oropharynx et les conjonctives.
- ▶ La symptomatologie est le plus souvent bruyante chez l'homme, sous forme d'urétrite aiguë ; chez la femme, l'infection est asymptomatique dans plus de la moitié des cas ; lorsqu'elle est symptomatique, les signes cliniques sont généralement non spécifiques.
Le portage de l'infection dans la région anorectale et oropharyngée est le plus souvent asymptomatique, chez l'homme et la femme.
- ▶ Dans le cas d'une gonococcie non traitée ou d'échec de traitement, l'infection peut évoluer vers des formes compliquées locorégionales et rarement systémiques. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer précisément la fréquence et la gravité des complications dans les deux sexes. Chez la femme, le risque de complications est augmenté du fait d'un diagnostic tardif (algie pelvienne inflammatoire, stérilité tubaire et risque de grossesse extra-utérine).
- ▶ Chez la femme enceinte, l'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse. Elle peut également contaminer le nouveau-né lors du passage de la filière génitale infectée, ce qui se manifeste le plus souvent par une ophtalmie purulente et bilatérale dont le risque est la cécité.
- ▶ L'histoire naturelle de la maladie ne permet pas de connaître son mode d'évolution spontané : évolution de la phase de latence à la phase symptomatique, en termes de durée et de proportion de formes restant asymptomatiques, durée de l'infection des formes asymptomatiques pures et évolution en cas de non-traitement ou d'échec de traitement.
- ▶ L'infection à *N. gonorrhoeae* peut favoriser la transmission du VIH, mais aussi sa réception.

2 Épidémiologie de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

2.1 Épidémiologie de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France

2.1.1 Principales sources de données

La gonococcie, la syphilis, la lymphogranulomatose vénérienne (LGV ou maladie de Nicolas Favre) faisaient l'objet d'une déclaration obligatoire datant de 1942. Cette dernière ayant été abrogée depuis juin 2000, il n'existe actuellement aucun recueil exhaustif de données concernant ces IST.

Les données épidémiologiques disponibles, hors VIH/Sida, sont des données de surveillance issues de réseaux de laboratoires ou de cliniciens volontaires.

Pour l'infection à *N. gonorrhoeae*, les données proviennent des réseaux de surveillance suivants :

- Rénago, réseau national des gonocoques, qui est un réseau de surveillance sentinelle continu reposant sur la participation volontaire de laboratoires depuis 1986 ;
- RésIST, réseau de surveillance clinique reposant sur la participation volontaire de cliniciens depuis 2004 ;
- système de surveillance des urétrites masculines organisé par le réseau Sentinelles de médecins généralistes depuis 1984.

2.1.2 Données de surveillances du réseau Rénago

► Description du système de surveillance Rénago

Instauré en 1986, le Réseau national des gonocoques (Rénago) repose sur un réseau de laboratoires de microbiologie volontaires répartis dans la France métropolitaine.

Ce réseau a pour objectifs d'étudier les tendances évolutives de l'infection à gonocoque en France et la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* à six classes d'antibiotiques (23,24).

Chaque laboratoire participant envoie à l'Institut de veille sanitaire (InVS) une fiche épidémiologique², incluant des informations concernant le sexe, l'âge, le site de prélèvement et le code postal du laboratoire pour chaque patient.

Par ailleurs, chaque laboratoire envoie à l'InVS une fiche trimestrielle, comportant des données agrégées concernant le nombre de prélèvements et le nombre de gonocoques isolés par mois dans le trimestre.

La plupart des départements de la France métropolitaine sont représentés au travers des laboratoires privés et hospitaliers qui y participent³; leur répartition est homogène, en fonction de la densité de la population, et les variations du nombre de laboratoires participants d'une année sur l'autre sont prises en compte.

Le nombre de laboratoires participant au réseau Rénago étant variable d'une année sur l'autre, le mode de construction retenu pour l'indicateur pour le suivi de l'évolution des gonococcies est le **nombre moyen de gonocoques isolés par an par laboratoire actif**. Un laboratoire est considéré comme « actif » lorsqu'il a participé pendant au moins six mois

² Une fiche épidémiologique peut être envoyée sans que la souche soit transmise au CNR.

³ L'échantillon se compose d'environ 230 laboratoires de biologie médicale volontaires, soit environ 4 à 5 % de l'ensemble des laboratoires.

consécutifs dans l'année, en complétant la fiche trimestrielle pour le nombre de recherches et le nombre de gonocoques isolés.

Chaque souche isolée est envoyée au Centre national de référence (CNR) des gonocoques à l'Institut Alfred-Fournier⁴, dont les missions sont : l'isolement, l'identification bactériologique, le sérotypage et génotypage, ainsi que l'étude de la sensibilité à différents antibiotiques de toutes les souches de gonocoques transmises. La sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae* est testée concernant six antibiotiques : la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine, la ceftriaxone, le thiamphénicol et la spectinomycine (25,26). Les critères de définition des résistances utilisés sont ceux du *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Les résultats des tests de sensibilité des souches sont envoyés à l'InVS. Lorsqu'une souche n'est pas cultivable, la confirmation de *N. gonorrhoeae* est réalisée par un test utilisant les techniques de biologie moléculaire par les techniques d'amplification des acides nucléiques.

► Évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par an, par laboratoire actif du réseau Rénago

Les données concernant l'évolution de l'indicateur du réseau Rénago sont régulièrement publiées par l'InVS (25,27,28).

La participation annuelle des laboratoires du réseau Rénago était variable selon les années ; elle a triplé entre 1986 (n = 83) et 1993 (n = 237). Depuis 2006, elle s'est stabilisée autour de 200 par an. La majorité de ces laboratoires émanent du secteur privé (70 %), les autres sont des laboratoires hospitaliers (30 %). La proportion de laboratoires actifs variait également selon les années : de 87 % en 1998 jusqu'à 99 % en 2004 ; elle était de 90 % (211 laboratoires) en 2006.

Depuis 1986, l'indicateur pour le suivi de l'évolution des gonococcies met en évidence les résultats suivants :

- Entre 1986 et 1990, on observe une période de décroissance très importante du nombre de gonocoques identifiés par le réseau qui a persisté jusqu'en 1995.
- Depuis 1996, l'indicateur du réseau montre une augmentation du nombre de gonocoques isolés par an. Après une phase de stabilisation en 2000 et une tendance à la baisse en 2001 et 2002, le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif est en constante augmentation depuis 2003.
- De 2005 à 2006, le nombre moyen de gonocoques isolés sur l'année par laboratoire actif est passé de 2,5 à 3,75, soit une augmentation de 50 %. Cette hausse était également observée parmi les 116 laboratoires qui participaient au réseau depuis 10 ans (3,9 Ng/lab en 2006). En 2006, 718 souches de gonocoques ont été isolées par les laboratoires participant à Rénago : 48 % des souches provenaient de la région Île-de-France et 84 % ont été isolées chez un homme.
- L'augmentation du nombre d'infections gonococciques est marquée par un pic en 2006 suivi d'une diminution en 2007. Cependant, l'augmentation persiste en 2007 chez les hommes en Île-de-France où le nombre d'infections gonococciques est le plus élevé dans Rénago.

En 2007, 216 laboratoires actifs ont participé au réseau de surveillance (70 % appartenaient au secteur privé et 30 % au secteur public). Le nombre moyen de gonocoques isolés par ces laboratoires était de 3,3 en 2007. Les données de surveillance montraient une nette progression en Île-de-France, moindre dans les autres régions au cours de la période 2002 à 2007.

⁴ Le CNR des IST a été supprimé en 1999 et éclaté en 3 CNR : Gonocoques (2002), Chlamydiae (2002) et Syphilis (2006).

- Entre 2008 et 2009, le nombre d'infections à gonocoque recueilli par le réseau de Rénago est marqué par une augmentation forte, observée sur l'ensemble du territoire.

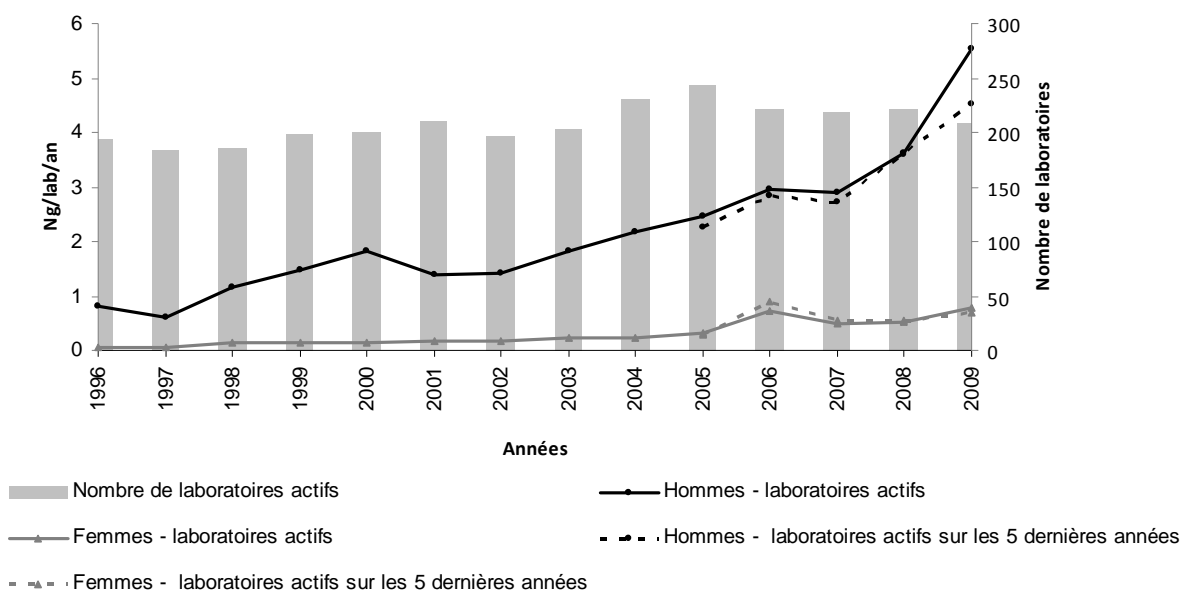
Cette progression se confirme pour les laboratoires à participation constante sur les trois dernières années dans les deux sexes : +26% chez les hommes et +33% chez les femmes entre 2008 et 2009 (*Figure 1*).

La majoration de la progression des infections à gonocoque est observée dans l'ensemble des régions avec un décalage dans le temps : cette augmentation a été plus précoce en Île-de-France (+37% entre 2006 et 2007) que dans les autres régions (+41% entre 2008 et 2009).

La fréquence de l'infection à gonocoque est toujours plus élevée chez l'homme (5,5 Ng/lab en 2009) que chez la femme (0,78 Ng/lab en 2009). Entre 2008 et 2009, l'augmentation du nombre d'infections à gonocoque chez les hommes est observée dans l'ensemble des régions (+44 % en Île-de-France et +51 % dans les autres régions). Chez les femmes, l'indicateur augmente dans les autres régions (+75 %) alors qu'il est relativement stable en Île-de-France (-5 %). En 2009, les femmes ayant eu une infection à gonocoque sont toujours plus jeunes que les hommes (âge médian 24 ans [étendue: 4-69 ans] vs 29 ans [étendue 13-83 ans]).

L'évolution du nombre moyen de gonocoques isolés par les laboratoires actifs du réseau Rénago entre 1996 et 2009 est schématisée dans la *figure 1*.

Figure 1. Nombre annuel de laboratoires actifs participant et nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire et par an selon le sexe, Rénago, France, 2001 – 2009



Source : Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice et Centre national de référence des gonocoques, Paris, 2011.

► Limites et biais de l'indicateur

Les données de surveillance du réseau Rénago sont utilisées pour construire un indicateur de suivi concernant l'évolution des infections à gonocoque. Il repose sur la participation volontaire des laboratoires d'analyse et de biologie médicale. La construction même de cet indicateur appelle certaines remarques quant à ses biais possibles liés à la variation du nombre de laboratoires d'une année sur l'autre, la prise en compte de la taille et de la population des laboratoires participants, et enfin, l'impact du regroupement des laboratoires sur le territoire.

Selon l'Institut de veille sanitaire, bien que relativement faible, la variation du nombre de laboratoires actifs d'une année sur l'autre est prise en compte : l'indicateur construit à partir des laboratoires actifs participant au réseau les 5 dernières années reflète les mêmes

tendances. La taille des laboratoires actifs est également prise en compte : l'absence de données concernant l'activité des laboratoires est compensée par l'évolution du nombre de prélèvements annuels déclaré qui est étudiée d'une année sur l'autre ; ce nombre ne progresse pas significativement. Le taux de positivité, calculé à partir du nombre de gonocoques identifié rapporté au nombre de recherches effectuées, augmente également.

Enfin, la tendance au regroupement des laboratoires d'analyses et de biologie médicale initiée ces deux dernières années n'a pas eu encore d'effet sur l'indicateur. Une enquête est en cours auprès des laboratoires de Rénago, afin de suivre cette évolution et d'ajuster l'indicateur. À terme, ces regroupements de laboratoires de biologie médicale pourraient entraîner une redéfinition de l'indicateur de surveillance.

La principale limite du réseau de surveillance Rénago est qu'il ne permet pas d'estimer l'incidence globale en population générale, donc de quantifier la population totale touchée par cette pathologie en France métropolitaine. En outre, la population des territoires d'outre-mer n'est actuellement pas intégrée dans ce réseau de surveillance, pour des raisons à la fois pratiques et techniques (coût excessif de l'envoi des souches au CNR des gonocoques et fragilité de la bactérie). La création de réseaux locaux est en développement pour suivre l'évolution des tendances dans ces zones.

2.1.3 Données de surveillance issues du réseau RésIST

► Réseau RésIST : réseau de cliniciens situés dans les CIDDIST

La surveillance des gonococcies a été complétée par un réseau de cliniciens volontaires exerçant dans les dispensaires antivénéériens devenus les centres d'information et de dépistage des IST (CIDDIST) en 2004. Ce réseau de cliniciens a été créé en 2001 pour la surveillance de la syphilis et a intégré la surveillance des infections à gonocoque en 2004, afin d'obtenir des données cliniques et comportementales⁵, absentes des données de surveillance du réseau de laboratoires Rénago (29,30).

La surveillance a débuté mi-2004 dans quatre grandes villes des départements qui ont déclaré le plus de gonococcies lors d'une étude réalisée auprès des Conseils généraux (Paris, Marseille, Lyon et Nice) (31). En 2007, tous les CIDDIST (n = 270) ont été sollicités pour participer au réseau RésIST. Une forte représentation de la région Île-de-France est cependant constatée.

► Évolution du nombre de cas d'infection à *Neisseria gonorrhoeae* déclarés par le réseau RésIST entre 2004 et 2007

Le nombre total de cas d'infection à Gonocoque déclarés dans le réseau RésIST a augmenté de 2004 à 2007, avec 99 cas en 2004 et 206 cas en 2007 (30).

Cette progression est en partie liée à la hausse du nombre de sites déclarant, notamment en 2007 : 7 sites en 2004 et 30 sites en 2007. Par ailleurs, parmi l'ensemble des cas déclarés, 70 % ont été identifiés en Île-de-France (entre 2004 et 2006, 6 CIDDIST ont déclaré 409 infections gonococciques : 3 CIDDIST se situaient à Paris et représentaient les 3/4 des cas).

Les gonococcies déclarées dans le réseau RésIST étaient jusqu'en 2006 diagnostiquées chez les patients consultant les CIDDIST situés majoritairement dans la région Île-de-France. Ces patients sont davantage caractérisés par des comportements à risque d'acquisition d'IST que les patients diagnostiqués en médecine de ville qui sont, plus souvent qu'en CIDDIST, des patients hétérosexuels, ayant moins d'antécédents de gonococcies dans l'année, moins de partenaires au cours des 12 derniers mois et moins d'antécédents d'IST au cours de leur vie (29).

⁵ Après consentement du patient, les données cliniques, thérapeutiques et comportementales sont documentées dans un questionnaire commun à 3 IST (syphilis, gonococcies et lymphogranulomatose vénérienne) et envoyées à l'InVS.

Bien que les données de surveillance des réseaux Rénago et RésIST portent sur des populations différentes, les informations fournies sont complémentaires.

► **Limites et biais**

Le réseau de surveillance clinique des IST donne des informations sur les caractéristiques des patients atteints. Il permet de suivre les tendances dans la région Île-de-France, car les sites participant sont constants. Il ne constitue pas pour l'instant un indicateur de tendance national, en raison de l'accroissement annuel du nombre de sites participant. Son défaut de couverture à l'échelle nationale et l'absence de dénominateur ne permettent pas de faire des estimations d'incidence. Le profil particulier des patients, en termes de pratiques à risque et de comportements ne permet pas d'inférer les données de ces centres en population générale. La non-participation des médecins généralistes et des gynécologues dans ce réseau de surveillance est à l'origine d'une insuffisance de données comportementales dans la population de personnes hétérosexuelles ; ces dernières étant mieux représentées à travers le réseau de surveillance de laboratoires Rénago.

2.1.4 Évolution du nombre d'urétrites observée par le réseau Sentinelles de médecins généralistes

Le réseau Sentinelles, qui regroupe environ 1 % des médecins généralistes exerçant en France métropolitaine (1 286 médecins généralistes), recueille depuis 1984 des informations épidémiologiques sur neuf maladies transmissibles ou attitudes diagnostiques dont les urétrites masculines (32).

Depuis 1998, une augmentation de l'incidence des urétrites masculines a été observée par les médecins généralistes du réseau Sentinelles : entre 1996 et 2003, le nombre d'urétrites identifiées est passé de 190 à 325 cas pour 100 000 hommes âgés de 15 à 64 ans (33). Les gonocoques étaient avec les chlamydias, les étiologies des urétrites masculines les plus fréquemment rapportées par les médecins du réseau (respectivement 21 % et 25 %) (33). Ces dernières années, les données mettaient en évidence une stabilité des urétrites masculines à gonocoque. Cependant, les résultats de l'enquête « Urétrites masculines » réalisée en 2008 auprès des médecins de ce réseau ont montré que les gonococcies étaient insuffisamment recherchées, et qu'il existait une méconnaissance des recommandations sur la prise en charge thérapeutique des urétrites non compliquées publiées par l'Afssaps en 2005 (32).

Au total, les données des réseaux de surveillance Rénago, RésIST et le réseau Sentinelles de médecins généralistes convergent, et mettent en exergue un faisceau d'argument qui montre une augmentation annuelle du nombre d'infections à gonocoque en France métropolitaine, depuis 1996.

Les données disponibles ne permettent pas de calculer l'incidence et la prévalence des gonococcies en population générale, et par conséquent, de quantifier la population totale touchée par cette pathologie.

Le poids de l'infection peut être approché chez les hommes : le nombre d'hommes avec une infection à gonocoque a été estimé entre 15 000 et 20 000 en 2008⁶. Cette estimation est compatible avec les estimations faites à partir de l'incidence des urétrites masculines déclarées dans le réseau Sentinelles.

Dans la population féminine, en revanche, le poids de l'infection est difficilement appréciable, et probablement très sous-estimé en raison du caractère asymptomatique de l'infection dans la majorité des cas et de l'utilisation de tests diagnostiques (isolement par culture) peu sensibles.

Enfin, en l'absence d'information sur l'orientation sexuelle dans le réseau Rénago, il n'est pas possible d'estimer le poids de l'infection dans les sous-groupes de population définis par l'orientation sexuelle.

2.1.5 Caractéristiques des personnes ayant une gonococcie

Le système de surveillance Rénago renseigne sur les caractéristiques de la population atteinte selon le sexe, l'âge, le type d'atteinte et le lieu du diagnostic ; le réseau de surveillance clinique, RésIST, donne des informations sur le comportement, l'orientation sexuelle et les co-infections avec d'autres IST.

► Description des patients selon le sexe, l'âge et le type d'atteinte

Selon l'ensemble des données de surveillance disponibles, les gonococcies sont majoritairement isolées chez les hommes (90 % selon les données du réseau Rénago). Cependant, le caractère asymptomatique de la gonococcie chez la femme peut être à l'origine d'une sous-estimation de la fréquence de cette infection dans cette population.

Selon les données du réseau Rénago pour 2006, la présence de symptômes a motivé la consultation chez 68 % des patients (74 % d'hommes et 35 % de femmes) ; un partenaire avec une IST était un motif de consultation pour 40 % des femmes, et la symptomatologie associée à la gonococcie était également le motif le plus fréquent de consultation chez les patients séropositifs pour le VIH.

En 2006, la tendance à la hausse des gonococcies concernait les deux sexes avec une progression plus marquée chez les femmes (+260 %) que chez les hommes (+24 %) (25). En 2007, même si une diminution globale du nombre d'infections gonococciques était constatée, l'augmentation persistait chez les hommes (29).

L'âge médian des hommes était de 29 ans et celui des femmes, toujours plus jeunes, de 25 ans, selon les données de surveillance du réseau Rénago pour l'année 2009. Depuis 2003, l'âge médian est stable chez les hommes et augmente chez les femmes (22 ans en

⁶ À partir des données disponibles, l'InVS a estimé le nombre de cas de gonococcies dans la population masculine en France métropolitaine.

Selon les données du réseau Rénago, le pourcentage de progression des gonococcies observé chez les hommes entre 1998 et 2008 est de 218 % ; cette évolution permet ainsi d'obtenir une estimation du nombre de gonococcies identifiées par les laboratoires du réseau. Les données du réseau Sentinelles indiquent le pourcentage de personnes ayant bénéficié d'un prélèvement bactériologique parmi les hommes consultant pour une urétrite (39 %). Au final, le nombre de cas de gonococcies chez l'homme en 2008 peut être estimé à environ 18 000 cas. Cette estimation est cohérente avec celle qui peut être faite à partir des données du réseau Sentinelles, estimant à 56 737 le nombre d'urétrites vues par les médecins généralistes en 2008, dont 26,8 % étaient d'origine gonococcique, ce qui représente 15 205 cas de gonococcies dans la population masculine, observés par un médecin généraliste.

2003, 25 ans en 2004 et 26 ans en 2005). La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans chez les hommes (42,7 % des cas) et celle des 16-25 ans chez les femmes (58,8 % des cas).

Bien qu'il existe peu de données épidémiologiques en Europe, on peut constater une comparabilité des groupes d'âge plus particulièrement atteints en France et à l'étranger, chez les hommes et chez les femmes (cf. *section 2.2*).

En 2009, 87,5 % des souches de gonocoque étaient isolées chez l'homme et 12,5 % chez la femme : 77,0 % des souches de gonocoque étaient localisées au niveau de l'urètre, 8,7 % au niveau anorectal, 11,4 % au niveau du col, et 2,9 % au niveau de sites divers (liquides articulaires, hémocultures, sperme, glande de Bartholin, pharynx, œil, péritoine, etc.).

Aucune atteinte anale n'avait été rapportée avant le début des années 90 dans le réseau Rénago. Depuis, une progression des souches anales est observée en particulier en Île-de-France, et beaucoup plus souvent chez l'homme que chez la femme. La proportion de souches anales chez l'homme a progressivement augmenté : 8 % en 2000, 12 % en 2004 – 2005 et 14 % en 2006 (14 % vs 12 % en 2004 – 2005, $p = 0,3$), dont 88 % provenaient de la région Île-de-France. Cependant, depuis 2007, une diminution progressive de la proportion des souches isolées au niveau anal était constatée, plus particulièrement en Île-de-France.

► Selon la répartition géographique

L'ensemble des données de surveillance montrent que l'Île-de-France est la région où le nombre d'infections gonococciques observé est le plus élevé. En 2006, les données du réseau Rénago montraient cependant une augmentation du nombre moyen de gonocoques isolés plus importante en province, contrairement aux années précédentes (+93,8 % en province vs +12,6 % en Île-de-France). En 2007, malgré une tendance globale à la baisse, le nombre d'infections gonococciques identifiées dans la région Île-de-France demeurait néanmoins toujours plus élevé que dans les autres régions.

Depuis 2008, une décroissance de la proportion des cas de gonococcies identifiés en Île-de-France, par rapport à ceux de la province, est observée.

La problématique concernant cette IST en France métropolitaine est certainement différente de celles des pays et départements d'outre-mer et les DFA pour lesquels aucune donnée de surveillance n'est actuellement disponible. D'autant que l'évolution des gonococcies est difficile à appréhender dans ces pays où le traitement est dans la plupart des cas probabiliste, sans recherche diagnostique. Cependant, les indicateurs relatifs à la syphilis et à l'infection par le VIH laissent penser que la prévalence de la gonococcie est plus importante qu'en métropole.

Enfin, selon les experts du groupe de travail, parmi les personnes hétérosexuelles pour lesquelles une gonococcie a été diagnostiquée, la population migrante est particulièrement concernée, en particulier celle d'Afrique du Nord.

► Selon l'orientation sexuelle

Selon les données du réseau RésIST, parmi les 653 cas diagnostiqués entre juin 2004 et décembre 2007, 94 % étaient des hommes. La répartition selon l'orientation sexuelle était de 52 % d'HSH, 13 % d'hommes bisexuels, 29 % d'hommes hétérosexuels et 6 % de femmes hétérosexuelles (29,30).

Bien que le défaut de représentativité des données de ce réseau ne permette pas d'identifier des tendances, elles indiquent des pistes concernant la population à risque.

Dans une étude publiée en 2003 portant sur 178 cas consécutifs d'urétrites gonococciques masculines, les HSH représentaient plus de 50 % des cas, et un tiers d'entre eux étaient séropositifs pour le VIH.

► Selon l'existence d'une co-infection avec une autre IST

La gonococcie est souvent associée à d'autres IST et, en particulier, l'infection à *C. trachomatis*. Chez les homosexuels masculins, elle est aussi souvent associée à la syphilis,

à l'infection à *Herpes Simplex Virus I et II*, à l'infection à VIH et à la lymphogranulomatose vénérienne anorectale, dont le nombre de cas en France ne cesse de progresser.

Selon les données du réseau RésIST, parmi les 558 patients avec une gonococcie pour lesquels le statut VIH était renseigné, 16 % étaient séropositifs. La proportion de patients séropositifs pour le VIH était stable au cours du temps (18 % en 2004 et 16 % en 2007) (30). L'âge médian des patients séropositifs était de 38 ans.

Les patients séropositifs représentaient 17 % des cas déclarés en Île-de-France et 14 % dans les autres régions. La proportion de patients séropositifs variait selon l'orientation sexuelle ; elle était de 23 % chez les HSH, significativement supérieure à celle des hétérosexuels ($p < 0,001$).

Par conséquent, dans les groupes plus à risque, représentés par des HSH, il existe une co-infection fréquente avec le VIH.

Parmi les patients séropositifs, 18 % ont découvert leur séropositivité au moment du diagnostic de la gonococcie ; le diagnostic de séropositivité au VIH était connu en moyenne depuis 7,5 ans, pour les patients connaissant leur séropositivité au moment du diagnostic de gonococcie, et 69 % étaient sous traitement antirétroviral.

En dehors d'un diagnostic concomitant de VIH, une co-infection avec d'autres IST était présente chez 23 % des patients ($n = 141$) diagnostiqués dans RésIST : les infections à *Chlamydia trachomatis* (15 %) et la syphilis (2 %) étaient les plus fréquemment associées à l'infection gonococcique isolément ou conjointement.

Les données de surveillance du réseau Rénago pour 2006 montraient que parmi les individus pour lesquels l'information était recueillie, 29,6 % des hommes et 35 % des femmes déclaraient une IST associée, sans différence significative selon le sexe ($p=0,3$) (25). Selon le CNR des gonocoques de l'Institut Fournier, 33 % des cas détectés présentaient une co-infection gonocoque/chlamydia. Les données épidémiologiques étrangères montraient que la fréquence des co-infections *N.gonorrhoeae/C.trachomatis* était estimée selon les études entre 20 et 50 % (9,10,34,35).

Enfin, les experts du groupe de travail ont mis en évidence le problème de la recrudescence des gonococcies chez les personnes infectées par le VIH, et notamment des formes disséminées dans la population HSH, en France et dans les autres pays.

► Données comportementales

La courte période d'incubation et la symptomatologie bruyante des urétrites gonococciques chez l'homme en font un indicateur épidémiologique très réactif sur l'état des pratiques à risque.

Selon les données de surveillance du réseau RésIST, un peu moins d'un quart des patients (21 %) déclaraient ne pas avoir utilisé systématiquement de préservatif pour une pénétration vaginale ; 99 % des patients n'avaient pas utilisé systématiquement de préservatif pour une fellation et 42 % des patients n'avaient pas utilisé systématiquement de préservatif pour une pénétration anale lors de rapports avec une partenaire occasionnelle dans les 12 derniers mois. Le nombre médian de partenaires était égal à 10 chez les homosexuels masculins, 3 chez les hommes hétérosexuels et 2 chez les femmes hétérosexuelles.

Selon l'InVS, avec 62 % de patients homo-bisexuels et 12 % de patients séropositifs au VIH, les patients représentés dans RésIST ont un profil plus à risque d'être contaminés et de transmettre l'infection. Les données de surveillance disponibles tendent cependant à montrer le fait que la proportion d'hétérosexuels séronégatifs pour le VIH augmente chaque année, ce qui indique une diffusion des gonococcies dans une population qui ne se protège pas et s'expose également aux autres IST.

En 2005, une étude réalisée auprès de médecins généralistes du réseau Sentinelles et d'un échantillon de CIDDIST mettait en évidence l'association entre la pratique de comportements sexuels à risque (rapports sexuels avec des partenaires occasionnels seulement ou avec des partenaires réguliers et occasionnels, et utilisation irrégulière du préservatif) et la survenue d'urétrites symptomatiques chez l'homme (36).

Selon Bernstein *et al.*, les urétrites gonococciques acquises par fellation constituent un important mode de transmission de cette infection qui est très probablement sous-estimé, compte tenu des pratiques de certaines populations à risque, en particulier, chez les HSH (37). Ces dernières années, l'augmentation de la proportion de souches isolée au niveau anal était également majoritairement constatée chez les HSH (25).

Les données épidémiologiques des autres pays (cf. *section 2.2*) confirmaient la progression des atteintes anales et pharyngées chez les HSH ; cette tendance était également observée chez les femmes qui présentaient une infection gonococcique urogénitale (2,3).

Par conséquent, l'augmentation du nombre d'urétrites gonococciques acquises par fellation doit inciter au dépistage dans les localisations oropharyngées en fonction des populations et des pratiques à risque : infection gonococcique évolutive, HSH, hommes et femmes ayant des pratiques à risque, partenaires multiples (3,37,38). En effet, selon une étude, publiée en 2003 portant sur 178 cas consécutifs d'urétrites gonococciques masculines, 58 % des patients admettaient avoir eu comme seul facteur de risque d'acquisition du gonocoque, une fellation non protégée (8).

Les tendances présentées dans le rapport de l'enquête *Presse Gay*, entre 1997 et 2004, soulignent une diminution des pratiques préventives sexuelles parmi les HSH répondant à cette enquête et ce, quels que soient la pratique sexuelle et le statut sérologique pour le VIH des répondants (39).

Ainsi, lors de la pratique de la fellation avec des partenaires occasionnels, l'exposition au sperme est passée de 29 % en 1997 à 42 % en 2004 ; quant aux pénétrations anales, leur protection a diminué, que ce soit avec les partenaires stables ou occasionnels, et quel que soit le statut sérologique du répondant. Enfin, la proportion de répondants, indiquant avoir eu au moins une pénétration anale non protégée dans les douze derniers mois avec des partenaires occasionnels, est passée de 19 % en 1997 à 33 % en 2004, et a doublé pour les répondants se déclarant séropositifs pour le VIH.

Les premiers résultats de l'enquête PREVAGAY, réalisée au printemps 2009 auprès d'HSH fréquentant des lieux de convivialité gay parisiens, indiquaient que le niveau des comportements sexuels à risque n'était pas différent selon que les HSH connaissaient ou ignoraient leur statut sérologique vis-à-vis du VIH⁷.

En population générale, les enquêtes répétées KABP, baromètre santé et plus récemment l'enquête sur la sexualité des français (40), procurent des données de comportement sur la sexualité et des pratiques à risque, mais les facteurs de risque d'infection sexuellement transmissible y sont peu explorés. En 2009, l'InVS a réalisé une enquête portant sur la population masculine infectée identifiée par les laboratoires du réseau Rénago. L'objectif principal est d'étudier les facteurs de risques des urétrites aiguës gonococciques symptomatiques chez des hommes dont le diagnostic aura été confirmé par une culture positive dans un laboratoire du réseau. Les objectifs secondaires sont principalement de décrire les infections gonococciques masculines, urétrales et anales : les manifestations et présentations cliniques des urétrites et anites gonococciques masculines confirmées par un diagnostic biologique, les nouveaux comportements à risque et les profils de résistance du gonocoque. Le recueil des données a eu lieu de mars à juin 2009, et les premiers résultats ne sont pas encore disponibles à ce jour (41).

⁷ Enquête PREVAGAY : Communiqué de presse du 1^{er} décembre 2009
http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiques/resultats_enquete_prevagay_171109/resultats_prevagay.pdf

Au total, les données des réseaux Rénago, RésIST et Sentinelles donnent des éléments d'éclairage sur l'évolution des infections à gonocoque, les caractéristiques des populations concernées et les facteurs de risque.

Les données du réseau Rénago reflètent le mieux la dynamique de transmission de l'infection dans la population générale. Cependant, elles ne permettent pas de quantifier la population totale touchée par cette infection, et de réaliser des estimations par sous-groupes de population. Cette quantification est approximée chez les hommes, mais n'est pas possible chez les femmes. En outre, en l'absence d'informations sur l'orientation sexuelle, il n'est pas possible d'estimer le poids de l'infection dans les sous-groupes de population définis par l'orientation sexuelle.

La convergence de la progression des infections à gonocoque dans les trois systèmes de surveillance met en évidence une recrudescence initiale dans le sous-groupe des hommes homosexuels vers la population générale d'hétérosexuels où elle diffuse surtout chez des hommes et femmes jeunes (21-30 ans chez les hommes et 16-25 ans chez les femmes), témoignant de pratiques sexuelles non protégées et objectivées par les données de surveillance.

Dans les groupes plus à risque, représentés par des hommes homosexuels, il existe une co-infection fréquente avec le VIH.

L'hétérogénéité des populations concernées et la multiplicité des intervenants dans la lutte et la prise en charge des IST, médecine libérale (médecins généralistes, dermatologues-vénérologues, urologues, gynécologues, etc.), structures publiques de soins (CIDDIST, CDAG, CPEF), consultations de médecine infectieuse dans les établissements hospitaliers, etc., nécessitent de multiplier les sources de données et de croiser les informations pour mieux appréhender le poids de ces infections, ainsi que les déterminants des pratiques à risque et identifier les sous-groupes de population particulièrement à risque.

2.1.6 Analyse de sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques en France

Le CNR de l'Institut Alfred Fournier analyse chaque année un nombre de plus en plus important de souches de *N. gonorrhoeae* : 1 521 souches en 2009⁸ en provenance de laboratoires privés ou hospitaliers, la plupart appartenant au réseau Rénago. Ce nombre est en forte progression par rapport aux autres années : 1 103 souches en 2008, 1 033 souches en 2007, 789 souches en 2006, 583 souches en 2005 et 407 souches en 2004.

Le gonocoque, à la différence des autres agents responsables d'IST, à la particularité d'acquérir très rapidement différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.

L'analyse de l'évolution de la résistance aux antibiotiques entre 2001 et 2009, effectuée à partir des données du réseau Rénago, a mis en évidence les éléments suivants (source : rapport d'activité du réseau Rénago pour 2009) :

- La pénicilline et les tétracyclines : compte tenu de la constante progression de la proportion de souches résistantes à la pénicilline et aux tétracyclines depuis 1989, ces deux antibiotiques ne sont plus utilisés dans le traitement des infections gonococciques basses non compliquées. En 2006, la proportion de souches avec une résistance de haut niveau, de type plasmidique, était de 11,2 % à la pénicilline (7,2 % en 2004 – 2005, $p = 0,05$) et de 18 % à la tétracycline (6,8 % en 2004 – 2005, $p < 0,001$). Ces antibiotiques restent cependant de bons marqueurs pour suivre l'évolution de la résistance.
- La ciprofloxacine : une forte progression de la proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine (traitement de première intention recommandé jusqu'en 2005) était également constatée (5,2 % pour la période 1998 – 2000, 14,8 % pour 2001 – 2003 et 43 % en 2006). La proportion de souches résistantes variait également selon le type d'atteinte : les souches anales étaient plus fréquemment résistantes à la ciprofloxacine (62 %) que les souches urétrales (47 %) ou que les souches provenant du col de l'utérus (30 %). La proportion de souches anales résistantes à la ciprofloxacine augmentait chaque année.

En 2009, 40 % des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine : 4,4 % présentaient un bas niveau de résistance (CMI > 0,06 mg/l et < 1 mg/l⁹) à cet antibiotique et 35,6 % un haut niveau de résistance (CMI \geq 1 mg/l). Les souches résistantes à la ciprofloxacine étaient aussi résistantes à toutes les autres fluoroquinolones.

La résistance de haut niveau à la ciprofloxacine et à toutes les fluoroquinolones ne progresse plus depuis 2007, mais le pourcentage de souches résistantes reste très élevé, représentant 40 % des souches isolées en France.

- La ceftriaxone et le céfixime¹⁰ : depuis 2008, une augmentation du nombre de souches « de sensibilité diminuée » aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) est constatée. En 2009, pour la première fois en France, 9 souches de sensibilité très diminuée au céfixime ont été isolées (CMI > 0,125 mg/l). Ces souches ont été identifiées chez des hommes, uniquement au niveau urétral, aussi bien en Île-de-France qu'en province. Ces souches étaient également résistantes aux autres antibiotiques (pénicilline G, tétracycline et

⁸ Sur les 1 521 souches reçues en 2009, 1 269 ont pu être remises en culture et étudiées, soit 83,43 %. Toutes les souches de gonocoque reçues au CNR et qui ont pu être remises en culture sont étudiées (souches appartenant aux laboratoires participants au réseau Rénago et souches des autres laboratoires. Par contre, seules les souches en provenance des laboratoires du réseau Rénago sont utilisées pour les études statistiques, compte tenu de la disponibilité de données épidémiologiques.

⁹ Les critères de définition des résistances utilisés sont ceux du *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.

¹⁰ Le céfixime est testé au CNR des gonocoques depuis le début de l'année 2008, à la différence de la ceftriaxone testée depuis plus d'une quinzaine d'années. Le céfixime a été intégré après les recommandations de l'Afssaps, qui préconisait son utilisation en deuxième intention, lorsqu'il n'était pas possible d'utiliser la ceftriaxone.

fluoroquinolones) appartiennent à deux sérotypes différents.

Cependant, toutes les souches étaient encore sensibles à la ceftriaxone, qui reste l'antibiotique de premier choix pour le traitement probabiliste des infections basses non compliquées, des cervicites et urétrites gonococciques.

Enfin, plusieurs mutations situées dans le chromosome de *N. gonorrhoeae* ont pu être mises en évidence sur des souches présentant une moindre sensibilité ou une résistance aux C3G (ceftriaxone ou céfixime). Ces mutations seraient facilitées par les relations sexuelles orogénitales en augmentation ces dernières décennies, aussi bien chez les hétérosexuels que chez les homosexuels, et font craindre une facilitation de la propagation de la résistance aux C3G chez le gonocoque.

Au total, en France, l'évolution des résistances est comparable à celle observée dans d'autres pays, impliqués dans le programme européen de surveillance de la sensibilité des gonocoques aux antibiotiques. Dans ce contexte, le suivi des résistances aux antibiotiques est nécessaire et n'est réalisable que sur des souches isolées par culture.

2.2 Épidémiologie de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* à l'étranger

2.2.1 Évolution temporelle des infections à *Neisseria gonorrhoeae*

Dans tous les pays du monde, l'incidence de l'infection à *N. gonorrhoeae* a augmenté ces 10 dernières années. En 2001, l'OMS a estimé à 62 millions, le nombre de nouveaux cas par an (42). Ces données ne reflétaient certainement que partiellement la réalité, en raison d'un sous-diagnostic fréquent de l'infection (particulièrement dans les zones à forte prévalence) et de l'absence de déclaration obligatoire dans certains pays.

La distribution de l'infection est très inégale entre les pays ; dans les régions les plus affectées telles que l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est, les Caraïbes, l'Amérique latine, les taux d'incidence sont souvent dix fois supérieurs à ceux des pays industrialisés. En Afrique, la prévalence de l'infection à *N. gonorrhoeae* chez les sujets symptomatiques est comprise entre 5,7 et 17,7 %, et entre 0,02 et 7,8 % chez les femmes enceintes.

D'un point de vue global, les pays les moins développés ont des taux d'incidence significativement supérieurs à ceux des pays développés, et la distribution au sein de ces pays diffère aussi en fonction de l'environnement socio-économique des populations.

Aux États-Unis, au Canada, en Europe, et au Royaume-Uni, les données disponibles montraient une augmentation constante de l'incidence des gonococcies depuis 1997 (6, 43-46).

Aux États-Unis, l'infection à *N. gonorrhoeae* est la seconde IST notifiée, après l'infection à *C. trachomatis*. En 2004, le nombre de nouveaux cas identifiés s'élevait à 330 132 et à 358 366 cas en 2006 (43). Après quelques années de stabilité, une augmentation de 5,5 %, soit 120,9 cas pour 100 000 personnes a été constatée entre 2005 et 2006. La prévalence estimée parmi la population de 14 à 39 ans était de 0,25 %, selon les données de l'étude *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), et de 0,43 % parmi la population de 18 à 26 ans selon les données de l'étude *National Longitudinal Study of Adolescent Health* (AddHealth) (47). La prévalence était variable en fonction des régions et des groupes de population : en Géorgie, le *National Job Training Programme*, estimait la prévalence à 5,5 % parmi la population âgée de 16 à 24 ans (44,48).

Au Canada, le taux d'incidence de l'infection à *N. gonorrhoeae* a plus que doublé entre 1997 et 2006 (45), les plus affectés étant les hommes, âgés de 20 à 24 ans, et les femmes, âgées de 15 à 19 ans.

Bien que 10 à 20 fois moins fréquente, *Neisseria gonorrhoeae* est actuellement reconnue dans la plupart des pays développés comme la seconde infection sexuellement transmissible (IST) d'origine bactérienne après *Chlamydia trachomatis* ; *Mycoplasma genitalium* est

cependant une cause d'IST émergente, et certaines études la placent déjà en seconde position (49,50).

2.2.2 Caractéristiques des patients ayant une gonococcie

► Données sociodémographiques et comportementales

L'analyse de la littérature a mis en évidence des taux de prévalence variables en fonction des caractéristiques sociodémographiques et comportementales de la population.

Aux États-Unis, selon les données de surveillance *Add Health*, la prévalence était plus importante dans la population jeune, de race noire-américaine où elle était estimée à 2,1 % ; la prévalence de cette infection était également plus importante chez les HSH (47).

En Australie, à Sydney, le centre de référence des gonocoques a observé une augmentation des cas de 332 % entre 1994 et 1999, essentiellement dans la population HSH (42).

Au Royaume-Uni, dans la population âgée de moins de 25 ans participant au programme national de dépistage de l'infection à *C. trachomatis*, le taux de prévalence de l'infection à *N. gonorrhoeae* était de 4,4 % (IC 95 % : 3,7 % – 4,5 %) ; ce taux était significativement plus élevé chez les hommes, la population noire originaire des Caraïbes et du Royaume-Uni (51). La prévalence était plus élevée parmi la population habitant les quartiers urbains défavorisés, celle ayant recours aux centres de prise en charge des IST (*GU Medicine Clinics*), le personnel militaire, les personnes incarcérées, et les HSH (14).

Enfin, quel que soit le pays, la prévalence était plus élevée dans les groupes de population défavorisés (socialement et/ou économiquement), chez les HSH et dans la population migrante. Au Royaume-Uni, par exemple, les immigrants des Caraïbes étaient davantage touchés par l'infection, de même, que la population indigène en Australie (42).

Concernant la population HSH, l'augmentation du nombre de gonococcies semblerait coïncider avec la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des traitements antirétroviraux contre l'infection par le VIH, qui aurait généré, selon Tapsall, une augmentation des comportements à risque (52). En effet, l'abandon et/ou la non-adoption des comportements sécuritaires en lien avec la banalisation du VIH sont considérés comme des facteurs qui pourraient expliquer cette recrudescence soutenue de l'infection gonococcique (53).

► Co-infection avec une autre IST

La fréquence des co-infections *N. gonorrhoeae/C.trachomatis* est estimée selon les études entre 20 et 50 % (9,34,35). En France, les données du CNR évaluent à 33 %, la proportion de cas détectés qui présentent une co-infection gonocoque/chlamydia. En Belgique, ce taux s'élèverait à 25 % (10).

► Populations à risque d'infection à *N. gonorrhoeae*

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, les données épidémiologiques ont permis d'identifier des populations à risque de gonococcies (6,47,54,55). Les critères communs de sélection de cette population étaient les suivants :

- la population hétérosexuelle (hommes et femmes) de moins de 25 ans, incluant les adolescent(e)s sexuellement actifs(ves) ;
- les personnes ayant des antécédents de gonococcies ;
- les personnes porteuses de l'infection par le VIH ;
- les personnes ayant de multiples partenaires sexuels ;
- les HSH ;
- les travailleurs du sexe ;
- les utilisateurs de drogues ;
- les personnes incarcérées ;
- l'utilisation inconstante des préservatifs.

Selon l'USPSTF, les facteurs de risque chez la femme enceinte sont identiques à ceux de la femme non enceinte (47).

Enfin, l'ensemble des données disponibles s'accordait sur une prévalence plus importante chez les HSH (54).

Ces critères de sélection étaient fondés sur des études épidémiologiques descriptives, rapportant des populations où l'incidence de la maladie est élevée et sur l'avis d'experts.

L'analyse des données épidémiologiques françaises indiquait un manque de données dans les populations à risque potentiel. Les données étrangères dans ce domaine posent cependant un problème de transposabilité à la situation épidémiologique française.

2.2.3 Évolution et analyse de la résistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques

Les données de l'OMS montrent une augmentation continue de la résistance des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques (6). Les données de surveillance épidémiologiques reposent sur des programmes répartis dans différents pays. Le plus ancien d'entre eux est australien : l'AGSP (*Australian Gonococcal Surveillance Program*) a débuté sa surveillance en 1979, et analyse les souches d'établissement de santé publics et privés¹¹.

Aux États-Unis, il existe deux systèmes de surveillance : le *Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program* (GASP), qui évalue la résistance du gonocoque depuis 1992, et le *Gonococcal Isolate Surveillance Program* (GISP) depuis 1986 (56).

En Europe, le réseau Euro-GASP (*European Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme*) se compose, en 2008, de 15 pays participants : chaque année, ces pays doivent collecter 110 souches consécutives de *Neisseria gonorrhoeae* de juin à août (57).

D'autres programmes de surveillance existent au Canada (*Canadian Neisseria Gonorrhoeae Antimicrobial Susceptibility Network*), au Royaume-Uni (GRASP : *Gonococcal Resistance to Antimicrobial Program*)¹², en Suède, au Danemark, en Chine, à Hong Kong, en Espagne (SNRLN : *Spanish National Reference Laboratory of Neisseria*) et en France (réseau Rénago depuis 1986) (58,59). Des systèmes de surveillance existent également en Asie du Sud Est, en Amérique latine, mais sont cependant moins développés.

Les données, issues de l'ensemble de ces systèmes de surveillance, s'accordent sur une augmentation progressive des résistances des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques dans le monde. Après la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine, on voit maintenant apparaître des souches moins sensibles aux céphalosporines de troisième génération (C3G), tout particulièrement vis-à-vis des céphalosporines de troisième génération orales, comme le céfixime. Des échecs, après traitement par cette molécule, ont été rapportés en Asie, en Australie et même récemment aux États-Unis. Cependant, actuellement, il semblerait y avoir davantage de souches de sensibilité diminuée aux C3G que de vraies résistances, qui toutefois commencent à apparaître « très ponctuellement » dans certains pays comme la Grèce.

Même si les taux de résistance transmis par les systèmes de surveillance ne sont pas toujours représentatifs de la situation nationale, ils mettent en évidence la progression des résistances aux antibiotiques. Par ailleurs, la transition des tests, utilisant la technique classique par la culture vers les techniques de biologie moléculaire, crée une difficulté à produire une écologie reflétant le taux de résistance réel, car la disponibilité des échantillons pour effectuer les tests de résistance est de plus en plus limitée.

¹¹ Source : <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-pubs-annlrpt-gonoanrep.htm>.

¹² Source : <http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1221117908959/>.

2.2.4 Évaluation du coût de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* aux États-Unis

En France, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer le fardeau de la maladie (années potentielles de vie perdues, coût de la prise en charge de la pathologie, degré d'incapacité, douleur, inconfort). De même, le manque de données épidémiologiques concernant l'incidence et la prévalence ne permet pas d'estimer le coût des infections à *N. gonorrhoeae*.

Trois études identifiées aux États-Unis ont évalué le coût médical direct et indirect de cette IST (60-62).

La première étude, publiée en 2004, a estimé le coût médical direct des IST chez les jeunes de 15 à 24 ans (60). Elle se fondait sur l'estimation du coût des nouveaux cas d'IST survenus chez les jeunes Américains pour l'année 2000.

Les coûts médicaux directs étaient évalués sur la durée de vie de la personne infectée. Pour les gonococcies, les coûts pris en compte étaient : le coût lié à l'identification de l'infection (dépistage ou diagnostic), le coût du traitement et le coût liés aux complications en cas de non-traitement ou de traitement inapproprié. Les coûts ont été estimés à partir de données identifiées dans les *guidelines* et les études existantes, et ont été valorisés en dollars pour l'année 2000.

Les résultats étaient les suivants :

- Le coût moyen par cas de gonococcie identifié et traité (chez un sujet symptomatique ou asymptomatique) a été évalué à 69 \$₂₀₀₀.
- Le coût médical direct moyen par cas de gonococcie a été estimé à 53 \$ chez les hommes et 266 \$₂₀₀₀ chez les femmes (chez les femmes, 81 % du coût était lié aux complications alors que chez les hommes, 92 % du coût était lié à la manifestation aiguë de l'infection¹³).
- Enfin, les coûts directs médicaux relatifs à l'ensemble des IST (incluant le VIH), dont l'incidence a été estimée à 9,1 millions chez les jeunes de 15 à 24 ans en 2000, ont été évalués à 6,5 milliards de dollars₂₀₀₀.

La seconde étude, publiée en 2008, a estimé, selon la même méthode, les coûts médicaux directs et indirects des IST (61). Les coûts médicaux directs et les coûts indirects (liés à l'absentéisme et aux pertes de productivité) ont été estimés pour chaque IST, du point de vue de la société, et valorisés en dollars pour l'année 2006.

- Pour 19 millions de nouveaux cas d'IST en 2006, les coûts médicaux directs ont été évalués entre 12 et 20 milliards de dollars 2006.
- Le coût médical direct moyen par cas de gonococcie a été estimé à 343 \$₂₀₀₆ pour les femmes et 68 \$₂₀₀₆ pour les hommes. Le coût médical indirect moyen par cas non traité de gonococcie a été estimé à 171 \$₂₀₀₆ pour les femmes et à 34 \$₂₀₀₆ pour les hommes ; le coût indirect moyen par cas de gonococcie traité a été estimé à 47 \$₂₀₀₆ pour les femmes et 10 \$₂₀₀₆ pour les hommes.

Enfin, une troisième étude, publiée en 2009, a estimé à 1 740 cas pour 100 000 individus en Illinois, le nombre de cas de gonococcies pour un coût médical direct de 7 698 135 dollars en 2005, et à 1 704 cas pour 100 000 individus pour un coût médical direct de 7 546 500 en 2006 (62).

¹³ L'estimation sur la durée de vie, du coût médical direct par cas d'infection est cependant fortement dépendante des hypothèses sur lesquelles se fondaient l'analyse, et en particulier de l'estimation de la survenue de complications : épididymite inflammatoire chez l'homme (survenue estimée entre 1 et 5 % selon les études) et l'inflammation pelvienne chez les femmes (survenue estimée entre 10 et 40 % selon les études).

Bien que les données épidémiologiques sur lesquelles se fondent ces études ne soient pas transposables au contexte épidémiologique français, les résultats peuvent servir de support à l'évaluation *a priori* de programmes de lutte contre cette IST.

2.3 Épidémiologie : points clés

En France, l'épidémiologie de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* n'est que partiellement connue au travers du réseau de laboratoires Rénago, du réseau de cliniciens RésIST et du réseau Sentinelles de médecins généralistes.

Les données de surveillance des trois réseaux convergent, et mettent en exergue un faisceau d'évidence permettant de considérer une évolution tendancielle à la hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae* depuis 1996, qui s'est accélérée en 2009.

Ces données ne permettent pas de calculer l'incidence et la prévalence totale de l'infection en population générale ou dans des sous-groupes à risque définis par l'orientation sexuelle, en particulier.

Les données disponibles fournissent cependant des éléments sur les caractéristiques des populations concernées et les facteurs de risque :

- Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée, en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST, et de la moins bonne sensibilité du diagnostic par culture que chez les hommes.
- La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans chez les hommes et celle des 16-25 ans chez les femmes.
- L'Île-de-France est la région où le nombre de cas identifié est le plus élevé et concerne surtout des hommes homosexuels.
- L'infection est majoritairement isolée au niveau de l'urètre chez l'homme et du col utérin chez la femme. Depuis 2000, une émergence des localisations anales est observée ; en majorité, elles représentaient moins de 10 % de l'ensemble des souches, dont la plupart ont été isolées chez des hommes et en Île-de-France.
- Les données montrent une augmentation initiale marquée des gonococcies dans la population HSH en France puis dans la population générale chez les hétérosexuels où elle diffuse sur l'ensemble du territoire.
- L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST ; les co-infections *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* étant les plus fréquentes en France. Dans les groupes plus à risque, représentés par des hommes homosexuels, il existe également une co-infection fréquente avec le VIH.
- Les données françaises mettent en évidence une progression des comportements à risque et des modes de contamination : pratiques à risque (utilisation inconstante du préservatif lors des rapports pénétrant, fellation non protégée, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée, etc.).

En France, comme dans tous les pays qui disposent de systèmes de surveillance, l'augmentation continue des résistances des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques est démontrée.

Dans les autres pays développés, les données épidémiologiques disponibles montrent une évolution similaire, avec une augmentation constante de l'incidence des infections à gonocoque depuis 1997, et positionnent la gonococcie comme la seconde IST d'origine bactérienne. Les caractéristiques de la population à risque identifiées à partir d'études épidémiologiques, conduites aux États-Unis et au Royaume-Uni, sont proches de celles mises évidence par les données issues des réseaux de surveillance en France.

3 Identification de *Neisseria gonorrhoeae*

3.1 État des lieux des pratiques

3.1.1 Symptomatologie : recommandations

Les signes cliniques justifiant la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* sont homogènes dans les recommandations des États-Unis, du Canada, du Royaume-Uni, de l'Europe et de l'Australie ; il existe donc un consensus quant à ces signes évocateurs (6,45,46,63,64). Dans les recommandations européennes, les indications relatives à l'identification de l'infection à *N. gonorrhoeae* en cas de signes cliniques sont (recommandation de grade C, niveau de preuve IV) (6) :

- des symptômes ou signes d'écoulements urétraux chez l'homme ;
- un écoulement vaginal avec facteurs de risque d'IST ;
- une cervicite mucopurulente ;
- une orchite-épididymite chez l'homme de moins de 40 ans ;
- une inflammation pelvienne aiguë ;
- une conjonctivite purulente chez le nouveau-né.

3.1.2 Approche syndromique

L'approche syndromique consiste à traiter les symptômes et signes d'IST, en fonction d'arbres décisionnels ou d'algorithmes simples (65). Cette approche a été élaborée par l'OMS en 1994, et réactualisée par la suite (66).

Les algorithmes ont été élaborés en fonction de symptômes pouvant être reliés à la gonococcie et de critères spécifiques (sexe, âge, facteurs de risque, etc.), sans avoir recours au diagnostic par identification bactériologique effectué en laboratoire. Ils concernent l'ensemble de la prise en charge (administration d'un traitement probabiliste, information et éducation du patient, et, dans certains cas, prise en charge des partenaires sexuels).

Plusieurs études ont été identifiées comparant l'efficacité et le coût de l'approche syndromique à une autre approche diagnostique (67-71). Toutes portaient sur une population à fort risque d'infection à *N. gonorrhoeae* dans des pays où les taux d'incidence et de prévalence des IST sont très élevés. Dans ces pays, la prise en charge syndromique ne nécessite pas de moyens spécifiques en dehors de la disponibilité des traitements, et permet de prévenir de nouveaux cas d'infection, en ce sens qu'elle offre un traitement curatif sans délai, contribuant ainsi à l'interruption de la chaîne de transmission de l'infection à *N. gonorrhoeae* et de l'infection par le VIH. Les résultats de ces études n'ont pas été pris en compte en raison du contexte épidémiologique et de l'organisation des soins de ces pays, qui ne sont pas comparables à celui de la France.

3.1.3 Identification bactériologique

Le diagnostic bactériologique des infections à *N. gonorrhoeae* peut faire appel à deux types de méthodes (72) :

- Le diagnostic direct, qui repose sur la détection des gonocoques dans les différents milieux accessibles à un prélèvement (urètre, col utérin, vagin, rectum, pharynx et urines). Différentes techniques ont été développées : les techniques les plus anciennes sont la microscopie et la culture ; les techniques les plus récentes sont basées sur la détection du génome bactérien par la biologie moléculaire. Des tests immunologiques rapides existent.
- Le diagnostic indirect par sérologie non spécifique n'est pas une méthode utilisée.

Le diagnostic direct nécessite des prélèvements plus ou moins invasifs, en fonction de la symptomatologie, de la localisation et des techniques utilisées.

- Chez l'homme, devant une symptomatologie évocatrice, un prélèvement de l'écoulement est effectué ; en l'absence d'écoulement, un prélèvement endo-urétral est pratiqué à l'aide d'écouvillons.
- Chez la femme, le site de prélèvement est le col utérin ou le vagin chez les filles prépubères. Halioua *et al.*, en 2006 préconisaient de prélever systématiquement par écouvillonnage, l'endocol et l'urètre (3). Des autoprélèvements vaginaux à l'aide d'écouvillons peuvent représenter une alternative aux méthodes invasives en cas d'utilisation des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN).
- Les autres sites de prélèvement sont : le rectum, le pharynx, la conjonctive, le liquide synovial et le sang en cas de maladie disséminée.
- Le premier jet d'urines (obtenu au moins 2 heures après la dernière miction) dans le cas d'utilisation des TAAN.

3.2 Microscopie

3.2.1 Définition et données disponibles

La microscopie permet la visualisation directe du gonocoque, après coloration de Gram, par la mise en évidence des diplocoques à Gram négatif, intracellulaires « en grain de café ». La présence de diplocoques à Gram négatif, à l'intérieur de leucocytes, a une forte valeur prédictive ; en revanche, leur présence à l'extérieur des polynucléaires n'a aucune valeur, et une confirmation par la mise en culture, permettant l'isolement du gonocoque, s'impose. Les formes extracellulaires ne donnent pas de certitude diagnostique, compte tenu de l'existence de *Neisseria* non pathogènes (5,73).

3.2.2 Performance de la microscopie pour l'identification de *Neisseria gonorrhoeae*

La revue de la littérature a permis d'identifier 3 recommandations concernant l'évaluation de la performance de cette technique (une en Europe et deux au Royaume-Uni) (6,46,54). Selon les conclusions, la performance de cette méthode d'examen direct dépend de l'origine du prélèvement et du caractère symptomatique ou non des individus (6,46,54) :

- La microscopie, après coloration de Gram réalisée à partir d'échantillons d'écoulement urétral prélevés chez des adolescents et des hommes adultes, a un degré de sensibilité et de spécificité supérieur à 95 % ; chez les hommes asymptomatiques, la sensibilité s'effondre (entre 50 et 75 %) ;
- Chez les femmes adultes, la sensibilité du test par microscopie n'est pas assez élevée pour les prélèvements endocervicaux et les prélèvements urétraux (respectivement, de 45 à 65 % et 20 %).
- Dans les deux sexes, la microscopie n'est pas adaptée aux localisations anorectales et pharyngées des gonocoques (sensibilité \leq 40 %), en raison de la présence de cocci Gram négatifs appartenant à un autre genre bactérien.

3.2.3 Identification par microscopie : conclusion

La microscopie, après coloration de Gram, a un intérêt pour le diagnostic présomptif rapide de *N. gonorrhoeae* chez l'homme, en cas d'urétrite aiguë purulente.

Dans les faits, cet examen direct est systématiquement effectué sur un prélèvement bactériologique, mais il n'est pas utilisé comme outil diagnostique, uniquement présomptif, et une confirmation par la mise en culture permettant l'isolement du gonocoque est nécessaire.

La microscopie n'est pas recommandée pour le diagnostic des infections endocervicales ou urétrales chez la femme, ainsi que pour les localisations anorectales et pharyngées dans les deux sexes (3). Elle n'est également pas recommandée dans le cas d'un contrôle après traitement.

3.3 Culture

3.3.1 Définition et données disponibles

Le prélèvement bactériologique peut être réalisé sur un écoulement urétral, sur un prélèvement endo-urétral et endocervical, sur un prélèvement pharyngé et anal, sur un prélèvement sanguin, articulaire ou viscéral dans les formes disséminées (72).

Les caractéristiques biochimiques du gonocoque sont les suivantes : aérobie strict, oxydase positif, glucose positif, mais maltose négatif (différent du méningocoque).

Les gonocoques sont des bactéries fragiles (très sensibles à la dessiccation) et exigeants. Au sortir de l'organisme, on les cultive à 36°C sur gélose chocolat, enrichie de supplément vitaminique et additionnée d'un mélange d'antibiotiques (comme par exemple le mélange VCN, vancomycine, colistine et nystatine) pour inhiber la croissance des bactéries commensales. Une certaine proportion des souches est cependant sensible à la vancomycine, d'où l'utilité d'ensemencer aussi sur milieu non inhibiteur en parallèle. Une atmosphère humide, enrichie de CO₂ (5-10 %) est indispensable pour la croissance. Les colonies apparaissent en 18 heures habituellement, mais aussi parfois en 48 heures.

Cette mise en culture permet l'identification bactériologique, le typage bactérien pour les études épidémiologiques (sérotypage et génotypage), et la possibilité d'effectuer des tests de sensibilité des souches isolées aux antibiotiques, dans un contexte mondial d'augmentation des résistances aux antibiotiques (74).

3.3.2 Performance de la culture pour l'identification de *Neisseria gonorrhoeae*

Les recommandations établies en Europe (6), au Royaume-Uni (46,75) et aux États-Unis (76) positionnent la culture comme un *gold standard* pour le diagnostic de l'infection à *N. gonorrhoeae* (recommandation de grade B).

Les principaux avantages de la culture, en dehors de son faible coût, sont sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic de l'agent pathogène : une sensibilité avoisinant les 90 % (80 à 96 % selon les études) et une spécificité proche de 100 % pour les prélèvements de l'urètre ou du col (72,77). En outre, cette méthode diagnostique est particulièrement préconisée dans les populations à faible prévalence d'infection à gonocoque, en raison de sa forte spécificité qui majore la valeur prédictive positive dans cette population (72).

Sur certains prélèvements cependant, la performance de cette méthode peut être variable.

Ainsi, sur les prélèvements endocervicaux, la sensibilité est plus faible et inférieure à 75 %, selon certaines études (78). Dans certaines localisations extragénitales (pharynx, anus), étudiées principalement dans la population HSH, la sensibilité de la culture peut être inférieure à 60 % pour les prélèvements rectaux, et inférieure à 50 % pour les prélèvements pharyngés (46,54,79,80).

La mise en culture peut être réalisée à partir de plusieurs prélèvements : génitaux, cutanés, articulaires, « profonds » (liquide de Douglas, trompes), oropharyngés et urinaires. Des milieux de culture sélectifs contenant des antibiotiques sont recommandés, afin de réduire les risques de contamination par d'autres bactéries (recommandation de grade B, niveau de preuve III) (6).

Actuellement, la culture est la seule méthode permettant de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques et de pratiquer des tests complémentaires comme le sérotypage et le génotypage, indispensables au suivi épidémiologique.

La culture présente néanmoins certains inconvénients : elle exige un prélèvement de qualité et la nécessité de maintenir les micro-organismes viables, ce qui implique un transport rapide vers le laboratoire (les écouvillons sont ensemencés directement au laboratoire ou adressés

dans un milieu de transport protecteur, à condition que la durée du transport ne dépasse pas 24 heures).

Le caractère invasif des prélèvements, le délai d'obtention des résultats de 2 à 3 jours et les difficultés de mise en culture de certains prélèvements sont d'autres inconvénients. En effet, la culture de *N. gonorrhoeae* est souvent difficile à partir de certains sites comme le pharynx, le rectum et le col utérin, car ces échantillons polycontaminés présentent souvent un faible inoculum bactérien, et certains antibiotiques produits dans les milieux de culture sélectifs, inhibent parfois la croissance des gonocoques. La culture du gonocoque est également très difficile à partir de certains échantillons biologiques comme le premier jet d'urines et l'autoprélèvement vaginal. La mise en culture d'un échantillon urinaire n'est d'ailleurs pas recommandée (20).

Enfin, aujourd'hui, la tendance au regroupement des laboratoires d'analyses de biologie médicale peut avoir un impact sur le temps d'acheminement des prélèvements. Aussi, la question d'ensemencer les milieux de culture sur le lieu du prélèvement a été soulevée par les membres du groupe de travail. Cependant, cette solution paraît inappropriée principalement en raison de la fragilité (vitalité) du gonocoque capable d'autolyse, ce qui nécessite d'ensemencer sans délai avec mise sous CO₂ à 35-37°C, sans laisser la boîte de Pétri sur la paillasse (81).

3.3.3 Identification par culture : conclusion

La culture est la méthode de référence ou *gold standard* pour le diagnostic de *Neisseria gonorrhoeae* chez un individu symptomatique.

En dehors de son faible coût, les principaux avantages de cette méthode sont sa sensibilité et sa spécificité élevées qui majorent la valeur prédictive positive dans les populations à faible prévalence de gonococcie.

Ses principaux inconvénients sont :

- un prélèvement de qualité et la nécessité de maintenir les micro-organismes viables, ce qui implique un transport rapide vers le laboratoire (les écouvillons sont ensemencés directement au laboratoire ou adressés dans un milieu de transport protecteur, à condition que la durée du transport ne dépasse pas 24 heures) ;
- la culture de *N. gonorrhoeae*, souvent difficile à partir de certains sites de prélèvements comme le pharynx, le rectum et le col utérin ; elle est également très difficile à partir d'échantillons biologiques comme le premier jet d'urines et l'autoprélèvement vaginal ;
- le caractère invasif des prélèvements ;
- le délai d'obtention des résultats de 2 à 3 jours.

Par ailleurs, elle est actuellement la seule méthode qui permette de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques et de pratiquer des tests complémentaires, comme le sérotypage et le génotypage, indispensables au suivi épidémiologique.

3.4 Biologie moléculaire

3.4.1 Définition et objectifs

Les méthodes de biologie moléculaire détectent les acides nucléiques du génome bactérien par hybridation moléculaire ou après amplification *in vitro* (82). Elles ne requièrent pas la viabilité des bactéries, et rendent possible la détection de *N. gonorrhoeae* dans tous les prélèvements et en particulier ceux inadaptés à la culture. Ces méthodes peuvent être ainsi pratiquées sur des échantillons comme les urines, le sperme, les autoprélèvements vaginaux, anorectaux et pharyngés, mais aussi le liquide articulaire, les pustules cutanées, etc.

Différentes techniques de détection des acides nucléiques ont été développées :

- l'hybridation moléculaire (méthode d'hybridation directe à l'aide de sondes ADN) ;
- les méthodes d'amplification géniques, également appelées technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

L'hybridation moléculaire directe à l'aide de sondes ADN marquées est une technique moins sensible et moins spécifique que la culture dans les localisations génitales (83). Cette méthode est parfois utilisée pour confirmer les résultats de tests effectués avec d'autres techniques. Même si le test PACE® 2 assay qui utilise la technique d'hybridation moléculaire est toujours disponible sur le marché, cette technique de détection ne sera pas évaluée.

Les techniques d'amplification des acides nucléiques ou TAAN sont les suivantes : *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *Ligase Chain Reaction* (LCR), *Strand Displacement Amplification* (SDA), *Transcription-Mediated Amplification* (TMA). La PCR, LCR et SDA amplifient l'ADN bactérien, alors que la TMA amplifie l'ARN ribosomal bactérien.

La performance des tests par TAAN est évaluée à la suite d'un état des lieux des tests disponibles sur le marché français (cf. section 3.4.2). La méthodologie d'évaluation est décrite dans la section 3.4.4.

3.4.2 État des lieux des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique disponibles sur le marché français

Selon la réglementation européenne en vigueur, tout dispositif marqué « CE » est utilisable par les biologistes¹⁴. La liste des trousse (ou kits) des tests, qui utilisent les techniques de biologie moléculaire, qui ont été notifiées à l'Afssaps, c'est-à-dire déclarées comme étant commercialisées sur le marché français en 2010, ainsi que les fabricants et/ou revendeurs sont présentées dans le *Tableau 1*¹⁵. Tous les tests utilisent les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). La plupart des trousse commercialisées en France sont des tests multiplex qui permettent l'amplification simultanée de l'ADN cible de *C. trachomatis* et de *N. gonorrhoeae*.

Les différents fabricants qui proposent ces techniques fournissent leur propre matériel de prélèvement avec des milieux de transport spécifiques et non interchangeables.

Les données ne renseignaient pas sur la date de mise sur le marché.

À noter que les tests de Qiagen-Digene sont marqués CE, mais ne sont pas distribués en France à ce jour.

¹⁴ Directive européenne 98/79/CE.

¹⁵ À noter qu'il peut arriver des oublis de notification par l'industriel (sous déclaration) ; à l'inverse, certains industriels peuvent notifier leur produit à l'Afssaps sans que ce dernier soit réellement mis sur le marché français.

Fabricant/distributeur	Dénomination du test	Prélèvement	Cibles d'amplification – Amorces – Enzyme	Méthode	Remarques
Roche	AMPLICOR® CT/NG	<ul style="list-style-type: none"> 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; Prélèvements endocervicaux ; Prélèvements urétraux (hommes). 	Détection simultanée : ADN cible de <i>C. trachomatis</i> et ADN cible de <i>N. gonorrhoeae</i> . Nombre d'amorces : 2. Enzyme AmpErase (uracile-N-glycosylase).	PCR (réaction de polymérisation en chaîne) et hybridation des acides nucléiques.	Test multiplex : détection simultanée de <i>C. trachomatis</i> et de <i>N. gonorrhoeae</i> .
	COBAS® AMPLICOR® NG	<ul style="list-style-type: none"> 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; Prélèvements endocervicaux ; Prélèvements urétraux (hommes). 	Détection de l'ADN cible de <i>N. gonorrhoeae</i> . Nombre d'amorces : 2. Enzyme AmpErase® (uracile-N-glycosylase) et désoxyuridine triphosphate (dUTP).	PCR (réaction de polymérisation en chaîne) et hybridation des acides nucléiques.	Kit de détection spécifique à <i>N. gonorrhoeae</i> .
	COBAS® 4800 CT/NG	<ul style="list-style-type: none"> 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; Prélèvements endocervicaux. 	Détection spécifique de l'ADN cible de <i>C. trachomatis</i> et de l'ADN cible de <i>N. gonorrhoeae</i> . Détection simultanée de l'ADN cible de <i>C. trachomatis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i> . Nombre d'amorces : 4 (NG) X 4 (CT).	PCR en temps réel ¹⁶ . Tests effectués à partir d'un système automatisé de préparation des échantillons et d'amplification par PCR (instrument Cobas® 4800).	Test multiplex : détection simultanée de <i>C. trachomatis</i> et de <i>N. gonorrhoeae</i> ou détection spécifique d'un des deux. Test automatisé. Dispositif récent qui utilise la PCR en temps réel à la différence de l'Amplior et du Cobas Amplior.

¹⁶ La PCR en temps réel utilise le principe de base de la PCR classique (amplification cyclique d'un fragment d'ADN, basée sur une réaction enzymologique), avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction, donc en temps réel. À chaque cycle d'amplification, la quantité d'ADN est mesurée grâce à un marqueur fluorescent, dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits. Ceci permet d'obtenir une cinétique de la réaction et donc la quantification de l'ADN alors que la PCR classique ne donne que la mesure finale. La PCR en temps réel génère par ailleurs une diminution du temps de travail lié à la technique.

Tableau 1. Tests par méthode d'amplification génique *in vitro* disponibles sur le marché français (2/2).

Fabricant/distributeur	Dénomination du test	Prélèvement	Cibles d'amplification – Amorces – Enzyme	Méthode	Remarques
GenProbe	APTIMA COMBO 2®	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; ▪ Prélèvements endocervicaux ; ▪ Prélèvements urétraux (hommes) ; ▪ Autoprélèvements vaginaux chez les femmes asymptomatiques. 	<p>Détection <i>in vitro</i> du RNA ribosomique (rRNA) de <i>C. trachomatis</i> et/ou <i>N. gonorrhoeae</i>.</p> <p>Nombre d'amorces : un seul jeu d'amorces pour chaque molécule cible.</p>	<p>Techniques de capture de cible, d'amplification par Transcription-Mediated Amplification (TMA) et double test cinétique Dual Kinetic Assay (DKA) pour simplifier le traitement des échantillons, amplifier le rRNA cible, et détecter l'amplicon.</p> <p>Tests effectués à partir d'un système automatisé (TIGRIS®DTS®).</p>	<p>Test multiplex de génération plus récente que l'APTIMA COMBO.</p> <p>Test prévu pour être utilisé avec des échantillons de patientes à la fois symptomatiques et Asymptomatiques.</p>
Becton Dickinson	BD ProbeTec™	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; ▪ Prélèvements endocervicaux ; ▪ Prélèvements urétraux (hommes). 	<p>Détection d'ADN amplifié pour <i>C. trachomatis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i> basé sur l'amplification et la détection simultanées de l'ADN cible, au moyen d'amorces d'amplification et d'une sonde de détection couplée à un marqueur fluorescent.</p> <p>Enzymes : ADN polymérase et endonucléase de restriction nécessaires au SDA.</p>	<p>Technologie d'amplification par déplacement de brin (SDA).</p> <p>Les tests peuvent être réalisés à l'aide du système BD ProbeTec utilisé seul ou associé à l'instrument BD Viper.</p>	<p>Test multiplex.</p> <p>Test prévu pour être utilisé avec des échantillons de patientes à la fois symptomatiques et Asymptomatiques.</p>
Abbott	Abbott RealTime™ CT/NG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} jet d'urine (hommes et femmes) ; ▪ Prélèvements endocervicaux ou vaginaux ; ▪ Prélèvements urétraux (hommes). 	<p>Détection de l'ADN plasmidique de <i>C. trachomatis</i> et de l'ADN génomique de <i>N. gonorrhoeae</i>.</p>	<p>Technologie de PCR en temps réel.</p> <p>Extraction des ADN réalisée en méthode automatique (m2000sp) ou manuelle.</p>	<p>Test multiplex.</p>

Les principaux avantages des tests utilisant les méthodes d'amplification génique sont les suivants :

- Les tests sont adaptés à tous les sites de prélèvement, y compris les premiers jets d'urines et les autoprélèvements vaginaux.
- Les milieux de transport sont stables pendant plusieurs jours, et ces méthodes ne requièrent pas la viabilité des bactéries.
- Les tests multiplex permettent le dépistage simultané des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*.
- Les délais de rendu des résultats sont plus courts que pour la culture.
- L'automatisation permet l'adaptation aux grandes séries.

L'utilisation de ces techniques par les laboratoires de biologie médicale est cependant soumise au respect du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA). Pour garantir la fiabilité des résultats, le respect des règles de bonne pratique de laboratoire inhérentes à la biologie moléculaire nécessite, entre autres, un agencement particulier des laboratoires et une formation spécifique du personnel. Les autres contraintes concernent la gestion des inhibiteurs de la réaction d'amplification, la limitation des risques de contamination et l'automatisation (82).

En France, les tests par TAAN utilisant la biologie moléculaire pour l'identification *N. Gonorrhoeae* ne sont actuellement pas utilisés en routine. La recherche des gonococcies par cette méthode n'est d'ailleurs pas un acte inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

L'utilisation des TAAN se limite à quelques laboratoires de biologie médicale, en particulier dans le cadre d'expérimentations de dépistage des gonococcies (cf. 2^e partie, section 3.3.3).

Une réforme de la nomenclature est actuellement impulsée par l'Assurance maladie avec le soutien méthodologique de la HAS. Un des groupes de travail mis en place étudie la modification de la nomenclature relative à la détection de l'infection à *C. trachomatis*.

Selon les membres du groupe de travail, les professionnels souhaiteraient pouvoir utiliser les tests multiplex pour la détection simultanée de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* pour 1 euro de plus que dans le cadre de la détection de *C. trachomatis* uniquement.

3.4.3 Performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : données fabricants

Les performances affichées par les fabricants de certains kits commercialisés sont présentées dans le *tableau 2*.

	Gen-Probe Aptima Combo 2 CT/NG	BD ProbeTec CT/NG	Roche Cobas AmpliCor CT/NG	Abbott RealTime CT/NG
Sensibilité analytique	CT : ≤ 1 IFU*/test NG : ≤ 5 CFU**/test	CT : ≤ 1 IFU/test NG : ≤ 10 CFU/test	CT : ≤ 1 IFU/test NG : ≤ 5 CFU/test	CT : ≤ 1 IFU/test NG : ≤ 3 CFU/test
Sensibilité globale (écouvillons + urines)	CT : 95,9 % NG : 97,8 %	CT : 90,7 % NG : 96,0 %	CT : 88,9 % NG : 97,1 %	CT : 91,3 % NG : 97,8 %
Spécificité globale (écouvillons + urines)	CT : 98,2 % NG : 98,9 %	CT : 96,6 % NG : 98,8 %	CT : 97,8 % NG : 98,1 %	CT : 98,9 % NG : 98,9 %

*IFU : Unité de formation des inclusions ;

**CFU : Unités formatrices de colonie.

Les notices techniques des différentes trousse commercialisées sur le marché français montrent que les tests utilisant les méthodes d'amplification génique ont une sensibilité et une spécificité élevées, comprises respectivement entre 96,0 et 97,8 % et entre 98,1 et

98,9 % pour *N. gonorrhoeae*. Les variations observées dépendent du type de trousse ; les tests étant effectués sur les mêmes prélèvements.

3.4.4 Évaluation de la performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : méthodologie

La performance des tests de biologie moléculaire qui utilisent les TAAN a été évaluée à partir d'une revue exhaustive de la littérature sur la période 1998 – 2010. La recherche bibliographique a permis de sélectionner en premier lieu les revues systématiques et les méta-analyses, et, en second lieu, les études originales à l'exclusion des lettres et abstracts correspondant spécifiquement au champ de l'évaluation.

L'évaluation d'un test est réalisée comparativement à une méthode de référence (*gold standard*) qui est, dans ce cas précis, la culture. L'objectif était précisément d'évaluer la performance des TAAN par rapport à la culture, en fonction des caractéristiques des individus et de la localisation de l'infection.

Les études réalisées aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Europe de l'Ouest ont été incluses à titre principal, en raison de la similarité des caractéristiques épidémiologiques de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* dans ces zones géographiques.

– Critères d'inclusion

L'évaluation des performances des méthodes d'amplification géniques a été réalisée sur la base des articles publiés depuis 1998, qui répondaient aux critères suivants :

- Comparaison d'une méthode par amplification génique à une méthode de référence ; en l'absence d'une méthode de référence idéale, seules les études ayant réalisé une analyse appropriée des résultats discordants entre les méthodes comparées et la méthode de référence ont été sélectionnées.
- Études réalisées à partir des différentes techniques d'amplification des acides nucléiques et en fonction des caractéristiques de la population ainsi que des sites de prélèvements.
- Description de la population incluse dans l'étude (lieux de recrutement, caractéristiques démographiques et cliniques).
- Description des méthodes de prélèvement.
- Description des méthodes statistiques utilisées.
- Description des méthodes diagnostiques utilisées.
- Présentation détaillée des résultats, incluant la détermination de la sensibilité et de la spécificité de la méthode évaluée et de la méthode de référence.

– Critères d'exclusion

Les articles ont été rejetés s'ils ne répondaient pas aux critères définis ci-dessus ou pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- Comparaison de méthodes de biologie moléculaire entre elles, sans comparaison avec une méthode de référence.
- Description incomplète des résultats (pas de détermination possible de la sensibilité ou de la spécificité, résultats non individualisés pour les hommes et les femmes).
- Études effectuées chez les enfants, nouveau-nés et femmes enceintes, chez les victimes d'abus sexuels.
- Études incluant des tests non disponibles en France ou des « tests maison » non commercialisés (en anglais *in house test*).

3.4.5 Performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : revues systématiques de la littérature

La recherche bibliographique a permis d'identifier trois revues systématiques de la littérature : il s'agit des études de Cook *et al.* en 2005 (20), de Glass *et al.* en 2005 (84) et de Whiley *et al.* en 2006 (83).

La revue systématique de la littérature publiée par Glass *et al.* en 2005 a identifié 25 études évaluant ou comparant la performance de tests de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* chez les hommes et les femmes asymptomatiques, incluant les adolescents et les femmes enceintes (84). La plupart d'entre elles étaient des études descriptives, dans des communautés à forte prévalence d'IST, et dont les résultats étaient non transposables à la population générale, voire à une population asymptomatique. En outre, elles portaient fréquemment sur une population hétérogène limitant la fiabilité des méta-analyses et les comparaisons entre les tests (84).

Sur les 25 études, 5 ont évalué la sensibilité et la spécificité de la culture sur des prélèvements cervicaux et urétraux : Livengood *et al.* en 2001(85), Cosentino *et al.* en 2003 (86), Crotchfeld *et al.* en 1997 (87), Darwin *et al.* en 2002 (88) et Moncada *et al.* en 2004 (89). La spécificité était de 100 % dans la mesure où la culture était définie comme le *gold standard*. Les sensibilités variaient de 65,2 % à 92,6 %. Les performances des TAAN, en termes de sensibilité et de spécificité, en fonction de différentes techniques d'amplifications et sites de prélèvement étaient respectivement :

- pour la méthode PCR : de 42,3 % à 100 % et de 95,9 % à 100 % (5 études) ;
- pour la méthode SDA : de 83,7 % à 100 % et de 94,7 % à 100 % (3 études) ;
- pour la méthode TMA : de 87,5 % à 100 % et de 98,1 % à 99,6 % (2 études).

Par ailleurs, parmi l'ensemble des études, trois ont été retenues par les auteurs en raison de leur qualité méthodologique. Elles comparaient la performance des tests par TAAN selon le statut symptomatique ou asymptomatique de l'individu, selon le sexe et selon le site de prélèvement : Gaydos *et al.* en 2003 (90), Van der Pol *et al.* en 2001 (91), et Martin *et al.* en 2000 (92).

- L'étude de Gaydos *et al.* en 2003 (90), portait sur 1 484 femmes de 18 à 35 ans, symptomatiques ou non, provenant de centres de planning familial et de cliniques gynéco-obstétricales. Les tests étaient réalisés à partir de prélèvements urinaires et endocervicaux, et utilisaient la méthode TMA (Aptima Combo 2 Test).
- L'étude de Martin *et al.* en 2000 (92), a porté consécutivement sur 2 192 femmes et 1 981 hommes symptomatiques ou non, consultants dans des CDAG et des centres de planning familial répartis dans plusieurs villes des États-Unis. La méthode évaluée était la PCR.
- L'étude de Van der Pol *et al.* en 2001 (91) portait sur une population de 2 109 hommes et femmes ; deux types de méthodes étaient utilisés pour la réalisation des tests, LCR et SDA.
- Pour ces 3 études, la méthode de référence était la culture.

La performance des tests a été évaluée en fonction des caractéristiques de la population et du type de TAAN. Les principaux résultats pour la population féminine sont synthétisés dans les *tableaux 3 et 4* et pour la population masculine dans les *tableaux 5 et 6*.

► Résultats pour la population féminine

Tableau 3. Sensibilité et spécificité des TAAN, à partir d'un prélèvement cervical.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Type de TAAN	Auteur, Année
Symptomatique	96,1	99,3	SDA	Van der Pol, 2001
Asymptomatique	97,4	99,6	SDA	Van der Pol, 2001
Symptomatique	100	98,1	TMA	Gaydos, 2003
Asymptomatique	96,9	99,6	TMA	Gaydos, 2003

Tableau 4. Sensibilité et spécificité des TAAN, à partir d'un prélèvement urinaire.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Type de TAAN	Auteur, Année
Symptomatique	83,7	99,6	SDA	Van der Pol, 2001
Asymptomatique	86,5	99,3	SDA	Van der Pol, 2001
Symptomatique	92,6	99,1	TMA	Gaydos, 2003
Asymptomatique	87,5	99,5	TMA	Gaydos, 2003

► Résultats pour la population masculine

Tableau 5. Sensibilité et spécificité des TAAN, à partir d'un prélèvement urétral.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Type de TAAN	Auteur, Année
Symptomatique	98,4	94,8	SDA	Van der Pol, 2001
Asymptomatique	100	99,5	SDA	Van der Pol, 2001
Symptomatique	98,1	98,8	PCR	Martin, 2000
Asymptomatique	73,1	99	PCR	Martin, 2000

Tableau 6. Sensibilité et spécificité des TAAN, à partir d'un prélèvement urinaire.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Type de TAAN	Auteur, Année
Symptomatique	97,9	94,4	SDA	Van der Pol, 2001
Asymptomatique	100	100	SDA	Van der Pol, 2001
Symptomatique	94,1	99,9	PCR	Martin, 2000
Asymptomatique	42,3	99,9	PCR	Martin, 2000

Ces études montraient tout d'abord une meilleure performance des tests par TAAN chez les individus symptomatiques, quelle que soit la technique d'amplification utilisée, le site de prélèvement et le sexe.

Chez les femmes asymptomatiques, les tests par TAAN sur prélèvement cervical avaient une meilleure sensibilité que ceux effectués sur un prélèvement urinaire, quelle que soit la technique TMA ou SDA. Les résultats montraient également une sensibilité plus faible de la technique TMA, pour les femmes asymptomatiques comparées aux femmes symptomatiques, concernant les prélèvements cervicaux et urinaires, avec toutefois une spécificité identique. Pour les mêmes sites de prélèvement, la méthode SDA avait une sensibilité légèrement plus importante chez les femmes asymptomatiques.

Chez les hommes asymptomatiques, les tests par TAAN avaient une meilleure sensibilité sur les prélèvements urétraux quelle que soit la technique utilisée. La sensibilité de la PCR sur prélèvements urinaires était particulièrement faible par rapport aux hommes symptomatiques, sans différences en termes de spécificité.

Les conclusions de la revue systématique de Glass *et al.* (84), mettaient en évidence une bonne performance des TAAN chez les individus asymptomatiques :

- chez les femmes, la sensibilité et spécificité des tests, réalisés à partir d'un prélèvement cervical (quelle que soit la technique d'amplification), étaient supérieures aux tests réalisés à partir d'un prélèvement urinaire ;
- chez les hommes, la technique par PCR avait une sensibilité particulièrement faible sur les prélèvements urinaires, mais aussi sur les prélèvements urétraux.

Ces conclusions étaient limitées par la faiblesse de la qualité méthodologique des études, les caractéristiques de la population d'étude et par les différentes techniques de détection évaluées.

La revue systématique de la littérature élaborée par Cook *et al.* (20) a sélectionné les études publiées du 1^{er} janvier 1991 au 31 décembre 2004, évaluant trois techniques d'amplification des acides nucléiques disponibles sur le marché : PCR, TMA et SDA pour l'identification de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*. Les critères d'inclusion imposaient des prélèvements d'au moins deux sites anatomiques distincts (dont le col chez la femme, l'urètre chez l'homme et les urines pour les deux sexes) et la confirmation du résultat par la culture (méthode de référence), ou par au moins un test supplémentaire utilisant les TAAN lorsque le résultat différait.

Les études sélectionnées concernant l'identification de *N. gonorrhoeae* pour la population féminine étaient les suivantes :

- pour la technique PCR : Crotchfelt *et al.* en 1997 (87), Mukenge-Tshibaka *et al.* en 2000 (93), van Doornum *et al.* en 2001 (94) et Knox *et al.* en 2002 (95) ;
- pour la technique TMA : Gaydos *et al.* en 2003 (90) ;
- pour la technique SDA : Van der Pol *et al.* en 2001 (91).

Pour la population masculine, quatre études répondaient aux critères d'inclusion et concernaient uniquement la technique PCR : Crotchfelt *et al.* en 1997 (87), Higgins *et al.* en 1998 (96), Martin *et al.* en 2000 (92) et van Doornum *et al.* en 2001 (94).

Dans la plupart des études, la population incluait des individus symptomatiques et asymptomatiques ; seules deux études donnaient des résultats différenciés en fonction du statut symptomatique ou asymptomatique (Gaydos *et al.* en 2003 (90) et Van Der Pol *et al.* en 2001 (91)). Le nombre d'études disponibles était limité, en particulier concernant les techniques SDA et TMA.

Les principaux résultats *poolés* de cette revue de la littérature sont synthétisés dans les *tableaux 7 à 9* (le nombre d'études est indiqué entre parenthèses).

Tableau 7. Sensibilité et spécificité des tests par la technique **TMA** chez les femmes, en fonction des sites de prélèvements (N = 1).

Population	Femmes	
Sites de prélèvement	Urine	Endocol
Sensibilité (%) (IC 95 %)	91,3 (85 – 95,6)	99,2 (65,7 – 100)
Spécificité (%) (IC 95 %)	99,3 (98,6 – 99,6)	98,7 (98 – 99,3)

Tableau 8. Sensibilité et spécificité des tests par la technique **SDA** chez les femmes, en fonction des sites de prélèvements (N = 1).

Population	Femmes	
Sites de prélèvement	Urine	Endocol
Sensibilité (%) (IC 95 %)	84,9 (75,6 – 91,7)	96,5 (90,1 – 99,3)
Spécificité (%) (IC 95 %)	99,4 (98,9 – 99,8)	99,5 (99 – 99,8)

Tableau 9. Sensibilité et spécificité des tests par **PCR**, chez les femmes et chez les hommes et en fonction des sites de prélèvements (N = 4).

Population	Femmes		Hommes	
Sites de prélèvement	Endocol	Urine	Urètre	Urine
Sensibilité (%) (IC 95 %)	94,2 (90,5 – 98)	55,6 (36,3 – 74,9)	96,1 (94,4 – 97,7)	90,4 (87,9 – 92,9)
Spécificité (%) (IC 95 %)	99,2 (95,7 – 100)	98,7 (97,5 – 99,9)	99 (98,2 – 99,8)	99,7 (99,4 – 100)

Les résultats ont tout d'abord mis en évidence une variation de la sensibilité des TAAN en fonction des sites de prélèvement et des différentes techniques d'amplification des acides nucléiques utilisées (TMA, SDA, PCR) chez les hommes et chez les femmes.

Dans la population féminine, pour les trois techniques considérées, la spécificité est supérieure à 97 % pour les prélèvements urinaires et cervicaux. La sensibilité est particulièrement faible pour la PCR urinaire chez les femmes, comparée aux résultats de la PCR sur les prélèvements cervicaux (93). Pour les techniques SDA et TMA, la sensibilité des tests sur prélèvements urinaires était également plus faible que sur les prélèvements cervicaux, avec une différence moins marquée que pour la PCR.

Dans la population masculine, les résultats des études *poolées* qui concernaient uniquement la technique par PCR montraient une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité supérieure à 99 % ; la sensibilité était cependant plus élevée sur les prélèvements urétraux par rapport aux prélèvements urinaires. Aucune étude portant sur les autres techniques n'a été identifiée. La seule étude qui analysait la sensibilité et la spécificité des tests, en fonction du statut symptomatique ou asymptomatique, était limitée à la population masculine, et rapportait une plus faible sensibilité des tests de PCR urinaire chez les hommes asymptomatiques (Martin *et al.* en 2000 (92)).

Les conclusions de l'étude étaient les suivantes : chez les femmes, l'identification de *N. gonorrhoeae* à partir de prélèvements urinaires n'était pas préconisée ; les données permettant de démontrer la performance des tests sur prélèvements urinaires chez les hommes asymptomatiques étaient limitées.

Les conclusions de cette revue systématique de la littérature doivent être interprétées au regard du faible nombre d'études (une étude pour chaque technique), de l'impossibilité de différencier les résultats en fonction du caractère symptomatique ou asymptomatique de la population d'étude et des caractéristiques de la population d'étude (peu d'études réalisées dans des groupes à faible prévalence).

La revue de littérature publiée par Whiley *et al.* en 2006, a identifié les principales performances concernant quatre tests qui utilisent différentes techniques d'amplification (83) : Roche Cobas Amplicor, Gen Probe APTIMA Combo 2 (AC 2), Bencton Dickinson ProbeTec assay et Abbott Ligase Chin Reaction (LCx). Ces tests étaient des tests multiplex permettant d'identifier à la fois *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* ; chacun de ces tests ayant une cible génétique unique sur *N. gonorrhoeae* et une technique d'amplification unique.

Tableau 10. Caractéristiques des tests multiplex.

Tests	Roche Cobas Amplicor	ProbeTec SDA	Abbott LCx	Gen-Probe APTIMA
Technique d'amplification	PCR	SDA	LCR	TMA
Sensibilité (%)	64,8 à 100	84,9 à 100	88,2 à 97,3	91,3 à 98,5
Spécificité (%)	93,9 à 100	98,4 à 100	98,5 à 100	98,7 à 99,3
VPP (%)	31,3 à 100	54,8 à 100	59,3 à 100	88,1 à 97,4
VPN (%)	99,5 à 100	95,2 à 100	98,5 à 100	99,2 à 99,9
Réaction croisées connues	OUI	OUI	NON	NON

Les conclusions montraient l'existence de faux positifs par réactions croisées, y compris chez les asymptomatiques, ce qui posait la question de la nécessité de confirmer les résultats ainsi que le recommandait l'Agence de santé publique du Canada (45). Ce problème n'était pas limité à un test particulier ou une technique particulière d'amplification génique.

Les résultats de l'étude montraient également que la culture n'était pas recommandée comme test de confirmation après un test de dépistage par TAAN, du fait de sa moins bonne sensibilité au niveau de certains sites de prélèvements ; l'utilisation d'un autre test par TAAN était alors préconisée (97, 98).

Enfin, les conclusions mettaient en évidence la nécessité de tester et d'évaluer les différents tests utilisant les TAAN dans toute nouvelle population spécifique avant leur utilisation à grande échelle, et d'informer les cliniciens quant aux limitations d'interprétation de ces techniques en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives (83).

Performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : synthèse des résultats des revues systématiques de la littérature

Trois revues systématiques de la littérature ont été analysées. L'hétérogénéité des stratégies évaluées et les limites méthodologiques des études rendaient difficile la comparaison des résultats sur la performance des TAAN, en fonction des caractéristiques de la population, du site de prélèvement et de la technique d'amplification mise en œuvre.

Les principaux éléments mis en évidence dans les conclusions des études étaient les suivants :

- Chez les individus symptomatiques, la performance des TAAN en termes de sensibilité et de spécificité était élevée ; elle variait cependant en fonction de la technique d'amplification utilisée et le site de prélèvement.
- Chez les individus asymptomatiques, la performance des TAAN était supérieure à celle de la culture. La sensibilité des tests variait en fonction du sexe et du site de prélèvement :
 - chez les femmes asymptomatiques, la sensibilité des TAAN était meilleure à partir d'un prélèvement cervical par rapport à un prélèvement urinaire pour les techniques d'amplification étudiées ;
 - chez les hommes asymptomatiques, la sensibilité des TAAN à partir d'un prélèvement urétral et urinaire était élevée, bien que meilleure à partir d'un prélèvement urétral pour les techniques d'amplification étudiées.
- L'existence de résultats faux-positifs, quelle que soit la technique d'amplification utilisée, posait la question de la nécessité de confirmer les résultats du test initial par une autre technique d'amplification ciblant une séquence différente.

Les conclusions de ces études ne permettaient pas de positionner les différentes techniques d'amplification (PCR, LCR, SDA et TMA), en fonction des sites de prélèvements et des caractéristiques de la population (sexe, statut symptomatique ou asymptomatique).

Les principales limites des 3 revues étaient :

- la qualité méthodologique des études (études observationnelles) ;
- dans certaines études, il n'était pas possible de différencier la performance des tests en fonction du caractère symptomatique ou asymptomatique de la population d'étude ;
- la performance des TAAN n'était pas toujours comparée à la culture (test de référence) ;
- l'ancienneté des études (études publiées avant 2005).

3.4.6 Performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : études observationnelles

La revue de la littérature a permis d'identifier des études récentes qui ont été sélectionnées à partir des critères explicités dans la section 3.4.4. Elles comparaient différentes techniques d'amplification en fonction du site de prélèvement et des caractéristiques de la population.

► TAAN vs culture dans les localisations rectales et pharyngées

En 2009, Ota *et al.* (99) ont comparé les performances de deux tests par TAAN, l'APTIMA Combo 2 assay (AC2) et le Probetec ET system (PT), à la culture sur des prélèvements pharyngés et rectaux chez 248 HSH (99). Les résultats ont montré une meilleure sensibilité des tests par TAAN par rapport à la culture. Selon les conclusions, les TAAN doivent être considérées comme la méthode de choix pour le dépistage du gonocoque dans les localisations extragénitales (pharynx et anus) chez les HSH.

En 2008, l'étude de Schachter *et al.* comparait 3 tests qui utilisaient différentes techniques d'amplification : Amplicor (PCR), ProbeTec (SDA), et l'Aptima Combo 2 ou AC2 (TMA) sur des prélèvements pharyngés et rectaux chez des HSH (100). La PCR a été abandonnée en cours d'étude compte tenu des performances trop faibles. Les performances de ces tests ont été comparées à la culture. Les résultats ont montré que les spécificités de l'AC2 (TMA) et du ProbeTec (SDA) étaient supérieures à 99,4 %, et que les sensibilités des deux tests par TAAN étaient supérieures à la culture dans ces localisations.

Tableau 11. Performance des TAAN vs culture dans les localisations rectales et pharyngées.

Références, Pays	Type d'étude	Stratégies comparées Population d'étude Type tests/prélèvements	de	Principaux résultats
Ota <i>et al.</i> , 2009 Canada (99)	Étude comparative	AC2 et PT vs culture N = 248 HSH Prélèvements (P)/rectaux (R)	pharyngés	Prévalence Ng R : 11,7 % Prévalence Ng P : 8,1 % Sens. culture P : 0 % Sens. culture R : 41,4 % Sens. AC2 P : 95 % Sens. PT P : 95 % Sens. PT R : 95 % Spé. AC2 et PT P et R : 98 %
Schachter <i>et al.</i> , 2008 États-Unis (100)	Étude comparative	PCR/SDA /AC2 Abandon de la PCR en cours d'étude HSH N = 1110 Prélèvements pharyngés et rectaux		Localisation pharyngée : Sens. Culture : 41 % Sens. SDA : 72 % Sens. AC2 : 84 % Localisation rectale : Sens. Culture : 43 % Sens. SDA : 78 % Sens. AC2 : 93 %

Selon les résultats de ces deux études, publiées en 2009 et 2008, dans les localisations anales et pharyngées, la performance des tests par TAAN est supérieure à celle de la culture (83).

Les conclusions mettent cependant en exergue le fait que dans ces localisations, le risque de résultats faux positifs est augmenté (sites polycontaminés par une flore commensale (101,102). Aussi, il est recommandé de confirmer les résultats positifs obtenus par une technique d'amplification supplémentaire, ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement (75,97).

► **Performances relatives entre différentes techniques d'amplification effectuées à partir de prélèvements urinaires**

Trois études évaluaient la performance relative de différents tests qui utilisaient différentes techniques d'amplifications à partir de prélèvements urinaires (103-105). Les résultats de ces études en termes de sensibilité et de spécificité sont synthétisés dans le *tableau 12*.

En 2008, Levett *et al.* (103) ont comparé, sur des prélèvements urinaires, 3 tests : APTIMA Combo 2 (TMA), ProbeTec (SDA), et Abbott real time (PCR). Les résultats ont montré que les performances de ces tests utilisant trois techniques d'amplification différentes étaient comparables. Les résultats n'ont pas été différenciés en fonction du sexe ni du statut symptomatique ou asymptomatique de la population d'étude.

En 2006, Lowe *et al.* (104) ont évalué les performances de l'APTIMA Combo 2 et de l'AMPLICOR Roche sur des prélèvements urinaires chez des hommes et des femmes. Les résultats ont montré une supériorité de la technique d'amplification utilisée par l'Aptima Combo 2 par rapport à celle utilisée par l'Amplicor, à la fois sur l'infection à gonocoque et à chlamydia. Les résultats de cette étude n'ont toutefois pas été différenciés en fonction du sexe, ni du caractère asymptomatique ou symptomatique de la population.

En 2005, Chernesky *et al.* (105) ont évalué l'Aptima GC dans 6 centres du nord des États-Unis chez 1 322 hommes de 15 à 77 ans, sur des prélèvements urinaires (1^{er} jet d'urine) et urétraux antérieurs. Les résultats obtenus avec ce test ont été comparés à ceux de l'Aptima Combo 2 et ProbeTec. La prévalence de l'infection à gonocoque était dans cette population de 13,9 %, avec des variations de prévalence importantes intercentres. Cent soixante douze d'entre eux étaient symptomatiques.

Les résultats montraient des sensibilités et des spécificités pour l'Aptima GC, respectivement de 99,5 % et 97,3 % pour les prélèvements urétraux et de 98,9 % et 99,3 % pour les prélèvements urinaires. Les différences, en termes de sensibilité, étaient considérées comme faibles en fonction du statut symptomatique ou asymptomatique de l'individu pour les prélèvements urinaires. Les résultats montraient que l'Aptima GC était adapté au diagnostic et au dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* chez l'homme, sur des prélèvements urinaires et urétraux.

La recherche de *C. trachomatis* peut être effectuée à partir des urines. Ce site de prélèvement présente donc un intérêt dans la détection simultanée des deux infections, d'autant que chez l'homme asymptomatique, la sensibilité des TAAN est satisfaisante dans les urines.

Tableau 12. Performance des TAAN sur prélèvements urinaires.

Références, Pays	Type d'étude	Stratégies comparées Population d'étude Type de tests/prélèvements	Principaux résultats
Levett <i>et al.</i> , 2008 Canada (103)	Étude comparative	AC2/ProbeTec/Abbott Real Time – Prélèvements Urinaires N = 500	Sens. AC2 : 100 % Sens. ProbeTec : 95,8 % Sens. : Abbott RT : 100 % Spé. AC2 : 100 % Spé. ProbeTec : 100 % Spé. : Abbott RT : 100 %
Lowe <i>et al.</i> 2006 Australie (104)	Étude comparative	AC2/Amplicor Prélèvements urinaires N = 1 535 hommes et femmes testés pour Ng	Sens. AC2 : 100 % Spé. AC2 : 100 % Sens. AMP : 86,7 % Spé. AMP : 99,8 % Résultats non différenciés selon le sexe
Chernesky <i>et al.</i> , 2005 États-Unis (105)	Étude comparative	Aptima GC/AC2/BD ProbeTec Prélèvements urinaires (U) et urétraux antérieurs (UA) N = 1 322 hommes de 15 à 77 ans	Symptomatique : Sens. UA : 99,4 % Spé. UA : 97,5 % Sens. U : 99,4 % Spé. U : 99 % Asymptomatique : Sens. UA : 100 % Spé. UA : 97,1 % Sens. U : 90,9 % Spé. U : 99,5 %

► **Performances relatives entre différents types de TAAN sur prélèvements cervicaux**

En 2007, Chernesky *et al.* en 2007 (106) ont comparé 4 tests : Aptima Combo 2 (AC2), Aptima CT (ACT) et Aptima NG (ACG) de Gen-Probe, Amplicor (AMP) de Roche et ProbeTec (PT) de Becton Dickinson. Les tests étaient effectués sur des prélèvements cervicaux chez 290 femmes. Les résultats ont montré une supériorité de l'AC2, en termes de sensibilité et de spécificité par rapport aux deux autres tests. Les résultats n'ont pas été différenciés selon le caractère symptomatique ou asymptomatique de la population féminine. Les résultats de cette étude montraient cependant que les TAAN ont une sensibilité élevée lors de prélèvements cervicaux chez la femme.

Tableau 13. Performance des TAAN sur prélèvements cervicaux.

Références, Pays	Type d'étude	Stratégies comparées Population d'étude Type de tests /prélèvements	Principaux résultats
Chernesky <i>et al.</i> , 2007 États-Unis (106)	Étude comparative	AGC/AC2/AMP/PT N = 290 femmes Prélèvements cervicaux	Prévalence Ng : 2,4 % Sens. AGC et AC2 : 100 % Spé. AGC et AC2 : 100 % Sens. AMP et PT : 85,7 % Spé. AMP et PT : 100 %

► **Performance des tests par TAAN à partir d'autoprélèvements**

Quatre études évaluaient la performance des TAAN effectués à partir d'autoprélèvements. Les résultats sont synthétisés dans le *tableau 14*.

En 2009, Moncada *et al.* (107) ont comparé 2 tests, Aptima Combo 2 (AC2) et ProbeTec (SDA), sur des prélèvements urétraux antérieurs et rectaux chez des HSH, effectués par un clinicien et par autoprélèvements dans les mêmes localisations. Les résultats de cette étude ont montré que les autoprélèvements urétraux antérieurs n'étaient pas adaptés au dépistage des populations à faible risque, mais qu'en revanche, les résultats des tests effectués par autoprélèvements rectaux étaient comparables à ceux effectués par un clinicien.

En 2008, Alexander *et al.* (108) ont évalué les performances de l'Aptima Combo 2 (AC2) sur des prélèvements pharyngés et rectaux chez des HSH asymptomatiques. Ces prélèvements étaient pratiqués par un clinicien et par autoprélèvements. Les résultats ont montré, pour les prélèvements rectaux, une absence de différence entre ceux pratiqués par un clinicien et ceux obtenus par autoprélèvements. En revanche, pour les prélèvements pharyngés, il existait une différence significative concernant les spécificités ($p = 0,006$), les sensibilités étant identiques ($p = 0,5$).

En 2005, Schachter *et al.* (109) ont comparé 3 tests : l'Aptima NG (AGC), l'APTIMA Combo 2 (AC2), et ProbeTec (ProbeTec) chez 1 464 femmes consultant dans des centres de planning familial et des centres de prise en charge des IST. Les prélèvements testés étaient les urines (premier jet), des prélèvements vaginaux effectués par autoprélèvements et par un clinicien, et des prélèvements endocervicaux. La prévalence des gonocoques dans cette population était de 5,3 %. Selon les résultats, les TAAN réalisées à partir de prélèvements vaginaux effectués par un clinicien et par autoprélèvements avaient une sensibilité élevée et comparable. Les conclusions de l'étude privilégiaient les tests par autoprélèvement dans un contexte de dépistage, car ils détectaient plus d'infections que les prélèvements urinaires (pour les techniques d'amplification étudiées).

Masek *et al.* en 2009 (110) ont comparé 2 tests Aptima Combo 2 (AC2) et ProbeTec (SDA) à partir d'autoprélèvements vaginaux. Cette étude a retrouvé des performances comparables à celles données par les fabricants pour les prélèvements vaginaux effectués par un clinicien.

Au total, ces études ont montré que les résultats des TAAN effectuées à partir d'autoprélèvements vaginaux ou rectaux avaient une performance comparable à celles effectuées à partir d'un prélèvement par un clinicien.

En outre, des expérimentations conduites en Australie (111) et aux États-Unis (112, 113) concernant les autoprélèvements s'accordaient sur une technique d'autoprélèvement aussi bonne qu'une technique de prélèvement classique, une meilleure acceptabilité des personnes et donc une meilleure participation au dépistage (114).

Tableau 14. Performance des TAAN à partir d'autoprélèvements.

Références, Pays	Type d'étude	Stratégies comparées Population d'étude Type de tests/prélèvements	Principaux résultats
Moncada <i>et al.</i> , 2009 États-Unis (107)	Étude comparative	AC2/ProbeTec (SDA) HSH, N = 907 Prélèvements urétraux urinaires et rectaux/autoprélèvements	Prévalence Ng U : 12,2 % Prévalence Ng R : 9,4 % Autoprélèvements : Sens. R SDA : 77 % Sens. R AC2 : 84 % Clinicien : Sens. R SDA : 68 % Sens. R AC2 : 78 %
Alexander <i>et al.</i> , 2008 Royaume-Uni (108)	Étude comparative	AC2/type de prélèvement N= 272 HSH asymptomatiques Prélèvements pharyngés (P) et rectaux (R)/autoprélèvements	Autoprélèvements : Sens. R : 92,3 % Spé. R : 87,9 % Sens. P : 100 % Spé. P : 87,8 % Clinicien : Sens. R : 94,9 % Spé. R : 90,1 % Sens. P : 88,2 % Spé. P : 91,8 %
Schachter <i>et al.</i> , 2005 États-Unis (109)	Étude comparative	ACG/ AC2/ BD ProbeTec Urines (1 ^{er} jet) Prélèvements vaginaux par autoprélèvements (APV), par clinicien (PVC) Prélèvements endocervicaux N = 1464 femmes dont 55,8 % symptomatiques	Prévalence Ng : 5,3 % APV : Sens. 96,1 % Spé. : 99,3 % PVC : Sens. 96,2 % Spé. : 99,3 %
Masek <i>et al.</i> , 2009 États-Unis (110)	Étude comparative	AC2/SDA /PCR Autoprélèvements vaginaux N = 1 000 prélèvements Abandon de la PCR en cours d'étude	Prévalence Ng : 1,5 % Sens SDA : 80 % Sens. AC2 : 100 % Spé. SDA : 100 % Spé. AC2 : 100 % SDA : 0,3 % de faux négatifs AC2 : 0 % de faux négatifs

► Performance des TAAN utilisant la PCR ciblant le gène *cppB*

Certaines techniques de biologie moléculaire non commercialisées (également appelées « techniques maison ») permettent d'utiliser des cibles variées, notamment celles ciblant le gène *cppB*.

Peu de données existent sur la performance de ces tests. Certaines études ainsi que les recommandations australiennes préconisaient cependant de ne pas utiliser la technique basée sur la détection du gène *cppB* mais la cible du gène 16S RNA, afin de confirmer les résultats positifs d'un test de dépistage (115-118).

Les techniques « maison » ne peuvent pas être préconisées dans l'identification de *N. gonorrhoeae*, compte tenu du manque d'évaluation de leur performance.

Performance des tests qui utilisent les techniques d'amplification génique : synthèse des résultats des études observationnelles

La performance des TAAN a été évaluée à partir d'une revue exhaustive de la littérature. Peu d'études ont été identifiées, et celles retenues étaient des études observationnelles avec un risque de biais ou de facteurs confondants, et une probabilité modérée de lien causal. Toutes évaluaient la performance des TAAN en fonction de différents sites de prélèvements. Les stratégies comparées étant dans la plupart des cas hétérogènes (site de prélèvement, techniques d'amplification, caractéristiques de la population), il était difficile de comparer les résultats des études entre elles.

Les principaux résultats mis en évidence par ces études étaient les suivants :

- Dans les localisations anales et pharyngées, la sensibilité des tests par TAAN était supérieure à celle de la culture ; les résultats n'étaient pas différenciés en fonction du statut symptomatique ou asymptomatique des individus.
- Chez l'homme (symptomatique et asymptomatique), la sensibilité des TAAN était élevée à partir de prélèvements urétraux et urinaires (premier jet).
- Chez la femme, les tests par TAAN réalisés à partir de prélèvements cervicaux avaient une sensibilité élevée (résultats non différenciés selon le statut symptomatique ou asymptomatique de la population d'étude) ; les études ne permettaient pas réellement de comparer la performance des différentes techniques d'amplification à partir d'un prélèvement cervical et urinaire.
- La sensibilité des tests par TAAN réalisés à partir d'autoprélèvements vaginaux et rectaux était élevée et comparable à celle des tests réalisés à partir de prélèvements effectués par un clinicien.
- Les techniques « maison » ne peuvent pas être préconisées dans l'identification de *N. gonorrhoeae*.

3.5 Tests rapides immunologiques

Dans le contexte des IST, l'importance d'effectuer un diagnostic rapide est évidente. Le diagnostic et le traitement lors d'une même visite est une stratégie importante dans le contrôle de l'infection, surtout dans les pays où l'accès aux soins est restreint afin de limiter les nombreux « perdus de vue » qui ne reviennent pas chercher leur résultat. Deux types de tests rapides sont évalués. Ils détectent tous deux la présence d'antigènes de *N. gonorrhoeae*. Le délai d'obtention de résultats est court, environ 30 minutes (119).

3.5.1 Tests immunochromatographiques

Il s'agit d'une méthode immunochromatographique utilisant des bandes de nitrocellulose imprégnées d'antigènes de *N. gonorrhoeae*. Une étude récente (120) a évalué les caractéristiques de ce test chez des prostituées au Bénin, sur des prélèvements endocervicaux et vaginaux. Les TAAN ont été prises comme test de référence. Avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 97,2 % pour les prélèvements endocervicaux, et une sensibilité de 54,1 % et une spécificité de 98,2 % pour les prélèvements vaginaux, sa performance a montré que la sensibilité de ce test était moins bonne pour les prélèvements vaginaux avec une spécificité identique. La population d'étude était cependant caractérisée par une forte prévalence d'IST.

3.5.2 OIA (*Optical Immuno Assay*)

Ce test utilise également les interactions antigène-anticorps avec un résultat colorimétrique. Une étude récente a montré une sensibilité de 60 % et une spécificité de 90 % (121). Même si les performances de ces tests rapides n'atteignent pas celles des TAAN, leur utilisation peut avoir un intérêt dans certaines situations où la prévalence est forte et le risque de perdus de vue important (77).

3.5.3 Identification au moyen des tests rapides immunologiques : conclusion

Les tests rapides immunologiques ne doivent pas être préconisés en tant que test de dépistage dans l'identification de *N. gonorrhoeae*, compte tenu de leur manque de performance dans une population où la prévalence est faible. En outre, ces tests ne sont pas disponibles à ce jour sur le marché français.

3.6 Identification de *Neisseria gonorrhoeae* : conclusions

Différentes méthodes d'identification de *N. gonorrhoeae* ont été évaluées. Sont présentées pour chaque méthode, les conclusions élaborées par les membres du groupe de travail, à partir des éléments fournis par la revue de la littérature.

► Microscopie

La microscopie, après coloration de Gram, a un intérêt dans le **diagnostic présumptif rapide chez l'homme en cas d'urétrite aiguë purulente**. Dans tous les autres cas, elle n'est pas préconisée pour la détection de *N. gonorrhoeae*.

► Culture

La culture est le test diagnostique de référence recommandé pour l'identification de *Neisseria gonorrhoeae* en France, comme dans les autres pays.

Le groupe de travail a souhaité rappeler que la culture est actuellement la seule méthode qui permette de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques et de pratiquer des tests complémentaires, comme le sérotypage et le génotypage, indispensables au suivi épidémiologique.

Par conséquent, en présence d'un individu symptomatique, le groupe de travail préconise d'envoyer systématiquement les souches au CNR des gonocoques de l'Institut Alfred-Fournier.

► Tests qui utilisent les techniques d'amplification génique

Les principaux avantages des tests utilisant les TAAN par rapport à la culture sont :

- les tests sont adaptés à tous les sites de prélèvement, y compris les prélèvements non invasifs comme les urines et les autoprélèvements ;
- les milieux de transport sont stables pendant plusieurs jours, et les techniques ne requièrent pas la viabilité des bactéries ;
- les tests multiplex permettent le dépistage simultané des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* ;
- les délais de rendu des résultats sont plus courts que pour la culture ;
- l'automatisation permet l'adaptation aux grandes séries.

— Conclusions de la revue de la littérature

En raison de leur développement récent, la performance de ces tests a été évaluée à partir d'une revue exhaustive de la littérature.

Par rapport à la culture, les résultats des études montrent que les TAAN présentent un intérêt pour l'identification de *N. gonorrhoeae* dans la population asymptomatique et en fonction de certains sites de prélèvements (urines, pharynx, anus, autoprélèvement).

Les études disponibles à ce jour n'apportent pas de preuves suffisantes permettant de positionner les différentes techniques d'amplification (PCR, LCR, SDA et TMA), en fonction des sites de prélèvements et des caractéristiques de la population (sexe, statut symptomatique ou asymptomatique).

— Recommandations internationales

► Les recommandations des États-Unis, Canada, Québec et de l'Australie positionnent les TAAN pour le **diagnostic de *N. gonorrhoeae* comme une solution alternative à la culture en cas d'éloignement géographique** (impossibilité d'acheminer un prélèvement pour la mise en culture, tout en préservant la viabilité de *N. gonorrhoeae*), en cas de refus de l'individu ou d'impossibilité d'effectuer les prélèvements urétraux, ou cervicaux (43,45,53,115).

▸ Les recommandations de la BASSH au Royaume-Uni positionnent l'utilisation des TAAN par rapport à la culture (46, 54, 75) :

- En présence d'un **individu symptomatique**, la culture est le test diagnostique de référence ; elle peut également être utilisée pour confirmer les résultats d'un test par TAAN. La culture est la seule méthode qui permette de surveiller l'évolution de la résistance des souches aux antibiotiques.
- Dans les **localisations rectales et pharyngées**, en particulier chez les HSH, mais aussi chez les individus à risque, les TAAN doivent être considérées comme la méthode de choix ; dans ces localisations, la BASSH recommande de confirmer les résultats positifs obtenus par une technique d'amplification supplémentaire ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement.
- En présence d'un **individu asymptomatique** ou dans un **contexte de dépistage**, la BASSH recommande l'utilisation de tests par TAAN multiplex (*N. gonorrhoeae/C. trachomatis*), à partir de prélèvements urinaires chez les hommes et de prélèvements cervicaux ou autoprélèvements vaginaux chez les femmes. Chez la femme, les prélèvements urinaires ne sont pas préconisés pour l'utilisation de ces techniques (75).

▸ Les recommandations de l'USPSTF aux États-Unis actualisées en 2009 préconisaient l'utilisation des TAAN chez les femmes asymptomatiques à partir d'un prélèvement urinaire ou d'un autoprélèvement vaginal, dans un contexte de dépistage dans le cas où un examen clinique approfondi n'était pas effectué.

▸ Les recommandations du Québec publiées en 2006 préconisaient chez l'homme asymptomatique l'utilisation des TAAN à partir d'un prélèvement urinaire ; chez la femme asymptomatique, la culture effectuée sur un prélèvement cervical restait l'examen de référence, les tests par TAAN ne représentant qu'une alternative en cas de conditions géographiques ou locales non optimales (53).

▸ Les recommandations de l'Agence de santé publique du Canada mettaient en évidence l'existence de résultats faux-positifs par réactions croisées, quelle que soit la technique d'amplification, y compris chez les individus asymptomatiques, et recommandaient la confirmation des résultats des tests (45).

Les recommandations américaines, publiées en 2002, préconisaient une confirmation des résultats positifs obtenus par les tests utilisant les TAAN lorsque la prévalence est faible (76) et les recommandations du Royaume-Uni, lorsque la valeur prédictive positive est inférieure à 90 % (75). Les recommandations australiennes, anglaises, canadiennes et américaines préconisaient de reconfirmer ces résultats par une technique d'amplification supplémentaire, ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement, en particulier dans le cas de prélèvements extragénitaux (43,45,46,54,75,115).

▸ Enfin, les techniques de biologie moléculaire non commercialisées appelées « techniques maison » ne sont pas recommandées pour l'identification de *N. gonorrhoeae* (115).

— *Position du groupe de travail de la HAS*

Sont présentées les orientations retenues par le groupe de travail à partir des éléments fournis par la littérature.

▸ Le groupe de travail s'est positionné sur l'utilisation des TAAN dans un **contexte de dépistage** chez les hommes et les femmes : meilleure performance dans la population asymptomatique, possibilité de détecter l'infection dans toutes les localisations et d'effectuer des prélèvements moins invasifs que la culture, et possibilité de dépister les individus hors des structures de soins traditionnelles, en raison de la facilité de transport et de stockage requis pour ces tests.

▸ Sur le fondement des résultats des études actuellement disponibles, le groupe de travail se positionne également sur l'utilisation des TAAN en fonction des **sites de prélèvement et des caractéristiques des patients** :

- dans les localisations anales et pharyngées en raison de leur sensibilité supérieure par rapport à la culture, chez les individus symptomatiques et asymptomatiques ;
- pour la réalisation de tests de dépistages, les prélèvements à privilégier sont le premier jet d'urines chez l'homme et chez la femme, l'autoprélèvement vaginal.

► L'utilisation des tests multiplex *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* doit être préconisée, compte tenu de la fréquence de ces co-infections, des avantages d'un point de vue économique et organisationnel (coût additionnel faible de la recherche simultanée des deux infections), et en raison de la prépondérance des tests multiplex sur le marché français. Dans ce rapport d'orientation, la problématique porte spécifiquement sur l'infection à *N. gonorrhoeae* ; il ne s'agit donc pas d'établir un algorithme de dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*.

► Le groupe de travail met en évidence l'existence de résultats faux-positifs, en particulier dans le cas d'une prévalence faible de l'infection dans la population dépistée (taux de prévalence inférieur à 5 % ou valeur prédictive positive inférieure à 90 %). Il souligne également l'absence d'évaluation de la performance extrinsèque des TAAN dans le contexte épidémiologique français. Il préconise :

- la confirmation des résultats du test de dépistage par une technique d'amplification supplémentaire ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement ;
- la mise en place d'études, et l'exploitation des résultats issus des expérimentations de dépistage actuellement en cours, afin d'évaluer les limites des tests par TAAN, en termes de valeurs prédictives positives et négatives dans le contexte épidémiologique français.

Les membres du groupe de travail rappellent, par ailleurs, l'importance du respect des règles de bonnes pratiques lors de l'utilisation des techniques de biologie moléculaire, et, en particulier, la limitation des risques de contamination pouvant conduire à des résultats faux-positifs.

► Les techniques de biologie moléculaire non commercialisées appelées « techniques maison » ne sont pas préconisées pour l'identification de *N. gonorrhoeae*.

Au total :

Dans un contexte de dépistage, la culture n'est pas adaptée ; chez un individu asymptomatique, il est préconisé d'employer les tests multiplex *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* par TAAN.

Dans les localisations anales et pharyngées, il est préconisé d'employer les TAAN, en raison de leur sensibilité supérieure par rapport à la culture chez les individus symptomatiques et asymptomatiques.

Les prélèvements à privilégier pour la réalisation des **tests de dépistage** en fonction des caractéristiques et des comportements des individus dépistés sont :

- **chez l'homme : premier jet d'urines ;**
- **chez la femme : autoprélèvement vaginal ;**
- **en fonction des pratiques sexuelles, dans les deux sexes : prélèvement pharyngé et/ou anal.**

Afin de limiter les résultats faux-positifs, les résultats positifs du test par TAAN peuvent être confirmés par une technique d'amplification supplémentaire, ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement, notamment dans le cas d'un taux de prévalence de l'infection dans la population dépistée inférieur à 5 %.

Dans le cas d'un dépistage positif, un prélèvement peut être proposé afin d'isoler la souche et de réaliser un antibiogramme (les sites prélevés sont fonction des pratiques sexuelles).

► **Tests rapides immunologiques**

Les tests rapides immunologiques ne sont actuellement pas disponibles sur le marché français, même si le groupe de travail souligne qu'ils peuvent être accessibles sur Internet.

En conclusion, les tests rapides immunologiques ne sont actuellement pas préconisés dans l'identification de l'infection chez les individus symptomatiques ou asymptomatiques.

4 Traitement de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

4.1 Choix des molécules et résistances de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

Le traitement par antibiotique est simple et efficace. Cependant, la résistance aux antibiotiques peut conduire à des échecs thérapeutiques fréquents, et contribuer à la transmission des souches de gonocoques résistantes à ce traitement ; un ajustement des recommandations thérapeutique est donc nécessaire (122).

4.1.1 Pénicillines/Tétracyclines

Pendant des années, la pénicilline a été le traitement de référence des gonococcies. La description de souches résistantes dès 1976, et leur dissémination selon un mode chromosomique, ont abouti rapidement à la non-recommandation de cette famille d'antibiotiques dans les infections à gonocoques. La résistance aux tétracyclines est apparue 10 ans après celle de la pénicilline.

4.1.2 Quinolones

La mise à disposition des fluoroquinolones au milieu des années 1980 a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique dans l'infection par le gonocoque. Cette classe d'antibiotiques répondait parfaitement aux critères exigés tels qu'un taux de guérison de plus de 95 % dans les localisations urogénitales, une bonne efficacité dans les localisations pharyngées et enfin une bonne tolérance. Leur administration par voie orale et en monoprise permettaient d'optimiser l'observance.

L'efficacité des fluoroquinolones était excellente, notamment sur les souches produisant une pénicillinase et celles résistantes aux tétracyclines.

La plupart des études cliniques ont été menées dans les années 1980 et le début des années 1990, et les taux de guérison approchaient les 100 %. Chez les hommes, comme chez les femmes, l'éradication était obtenue, non seulement dans les localisations génitales, mais aussi dans les localisations pharyngées et rectales (123).

La ciprofloxacine est la fluoroquinolone la plus étudiée. Echols *et al.* ont synthétisé en 1994, 18 études internationales, totalisant 2 026 patients traités par la ciprofloxacine à des posologies comprises entre 100 mg et 2 grammes (124). L'éradication bactériologique était obtenue pour 99,5 % des patients. La plupart des patients recevait une posologie de 250 mg, et les taux de guérison obtenus étaient de 100 % pour les localisations urogénitales et 98 % pour les localisations extragénitales.

Aux vues de ces résultats, les fluoroquinolones, et la ciprofloxacine en particulier, ont été longtemps le traitement de référence des infections à gonocoque en France comme à l'étranger.

Pourtant, des échecs thérapeutiques à la ciprofloxacine à la posologie de 250 mg ont été décrits au Royaume-Uni dès les années 1990 (125) et à la posologie de 500 mg dès 1992 (126). Des souches à hauts niveaux de résistance (CMI à la ciprofloxacine \geq à 8 μ g/ml) ont été identifiées dès 1994 (127).

Aux États-Unis, les données du GISP en 2004 retrouvent 6,8 % de souches de gonocoques résistantes à la ciprofloxacine (sur 6 322 souches) avec des CMI $>$ 1 μ g/ml. En excluant les souches provenant de Californie et d'Hawaï (régions des États-Unis où la résistance est la plus forte), le taux de résistance tombe à 3,6 %. Les souches résistantes sont plus fréquentes chez les HSH que chez les hétérosexuels, avec respectivement 23,8 % et 2,9 %. La prévalence des souches de gonocoques résistantes à la ciprofloxacine chez les hétérosexuels masculins, hors de Californie et d'Hawaï, était en 2004 de 1,4 %, et de 2,7 % en 2005.

Les données, plus récentes de 2006, confirment l'augmentation constante de la résistance et retrouvent une prévalence de 38,3 % chez les HSH et de 6,7 % chez les hétérosexuels masculins. La prévalence des souches de gonocoques résistantes à la ciprofloxacine chez les hétérosexuels masculins, hors de Californie et d'Hawaï était, en 2006, de 5,1 %.

Au Canada, les premières résistances aux fluoroquinolones ont été décrites dès 1992. La prévalence des souches résistantes y était de 2,1 % en 2002, mais certaines provinces dépassaient les 10 % (128).

En France, les données de surveillance du réseau Rénago pour 2006 montraient une augmentation continue des souches avec une sensibilité diminuée (3,6 %) ou résistantes (43 %) à la ciprofloxacine. Cette résistance était répartie sur tout le territoire et n'affectait pas un groupe particulier de patients. Cependant, bien que les souches rectales ne soient pas caractérisées par un clone spécifique, elles étaient plus fréquemment résistantes à la ciprofloxacine (62 %) que les souches urétrales (47 %) ou que les souches provenant du col de l'utérus (30 %) (25).

4.1.3 Aminosides (la spectinomycine)

L'efficacité de la spectinomycine à la posologie de 2 g en monodose par voie intramusculaire est estimée à 98,2 % (IC 95 % [97,6 % – 98,9 %]) sur les infections gonococciques urogénitales et anorectales non compliquées (44). Cependant, son efficacité est faible sur les infections de localisation pharyngée avec un taux de guérison de 51,8 % (IC 95 %, [38,7 % – 64,9 %]) (44). La résistance à la spectinomycine a été rarement décrite aux États-Unis, avec seulement cinq souches identifiées dans le réseau GISP depuis 2004, mais elle est aussi peu utilisée, car seulement 1 % des patients de ce même réseau étaient traités par cette molécule en 2004.

Dans ce contexte, aux États-Unis, les CDC recommandent la spectinomycine comme une alternative thérapeutique à la ceftriaxone, pour les infections gonococciques de localisations urogénitales et anorectales non compliquées. Elle n'est pas recommandée dans les infections de localisation pharyngée.

En France, bien que la disponibilité de cette molécule soit très limitée à ce jour¹⁷, il est intéressant de noter qu'il n'a pas été rapporté de souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la spectinomycine. On note toutefois 10 % d'échecs cliniques, probablement par mauvaise diffusion (3).

4.1.4 Macrolides (l'azithromycine)

L'azithromycine est le premier antibiotique macrolide du groupe des azalides. Une monodose de 2 grammes par voie orale est efficace à 99,2 % (IC 95 % [97,2 % – 99,9 %]) contre les infections urogénitales à gonocoque. Cependant, l'utilisation de cet antibiotique à cette posologie n'est pas recommandée en raison de sa mauvaise tolérance digestive (pour 35 % des patients) (44).

Les souches de gonocoque de sensibilité diminuée, voire résistantes à l'azithromycine, ont été décrites dans de nombreux pays. Les données de 2004 du GISP aux États-Unis retrouvent, en effet, une augmentation progressive des CMI de l'azithromycine, avec 6,7 % des souches (426 sur 6 322) ayant une sensibilité diminuée. Au Royaume-Uni et au Pays de Galles, le GRASP observait en 2004 que 1,8 % des souches avaient des CMI $\geq 1\mu\text{g/ml}$, avec des écarts de 0 % à 6,5 % selon les régions. En 2008, l'Euro-GASP a identifié 3 pays avec des taux de résistance à l'azithromycine supérieures ou égales à 6 % (Allemagne, Danemark et Suède, avec respectivement 8,3 %, 6,4 % et 6 % de résistance).

¹⁷ La spectinomycine n'est actuellement plus fabriquée par le laboratoire Pfizer. La fabrication pourrait reprendre d'ici fin 2010. Pour l'instant, il semblerait que les grossistes soient en rupture de stock.

4.1.5 Céphalosporines

La ceftriaxone (céphalosporine de 3^e génération ou C3G), à la posologie unique de 125 mg par voie intramusculaire, permet d'obtenir de hauts niveaux de bactéricidie dans le sang. De nombreuses études cliniques indiquent que la ceftriaxone est bien tolérée et efficace dans le traitement des infections à gonocoque quel que soit le site anatomique. Elle permet la guérison dans 98,8 % des cas (IC 95 [97,9 % – 99,8 %]) des infections urogénitales et anorectales non compliquées (44).

D'autres molécules injectables de la classe des céphalosporines ont montré une bonne efficacité et tolérance sur les infections à gonocoques de localisations urogénitales et anorectales non compliquées. Il s'agit de la ceftizoxime (non disponible en France) (C3G) à la posologie de 500 mg par voie intramusculaire, de la céfoxitine (pas dans cette indication) (C2G) à la posologie de 2 g par voie intramusculaire associée à du probénécid à 1 g par voie orale, du céfotaxime (C3G) à la posologie de 500 mg par voie intramusculaire. Cependant, aucun d'entre eux n'a montré d'avantages significatifs par rapport à la ceftriaxone (44).

La céfixime a un spectre antibactérien similaire à celui de la ceftriaxone. La posologie recommandée, dans cette indication, est de 400 mg par voie orale en monoprise. Elle ne permet pourtant pas d'obtenir un niveau de bactéricidie identique à la ceftriaxone : les CMI du céfixime sont plus élevées que celles de la ceftriaxone, et les concentrations plasmatiques obtenues avec le céfixime oral sont moins élevées qu'avec la ceftriaxone injectable. La sensibilité des gonocoques au céfixime doit donc être systématiquement vérifiée. L'avantage principal de la céfixime est son administration possible par voie orale ; cependant, sa biodisponibilité et sa diffusion tissulaire sont variables.

La sensibilité à la ceftriaxone est évaluée par le GISP chaque année, sur plus de 6 000 souches de gonocoques. Dans ce réseau de surveillance, seulement 4 souches ont une sensibilité diminuée à la ceftriaxone depuis 1987, la plus récente datant de 1997. Concernant la céfixime, dont la surveillance a débuté en 1992, 45 souches ont une sensibilité diminuée, dont 2 souches isolées en 2004.

En revanche, dans plusieurs pays, une augmentation des souches de gonocoques résistantes aux céphalosporines comme le céfixime (Japon, Inde, Grèce, Danemark, et en 2004, dans plusieurs pays de la région du Pacifique Ouest de l'OMS tels que l'Australie, la Chine, le Brunei, et en Papouasie-Nouvelle-Guinée) et des souches moins sensibles à la ceftriaxone (Grèce, Portugal) a été rapportée (129). Ces souches ont fréquemment des résistances croisées à d'autres antibiotiques tels que les quinolones, les tétracyclines, les macrolides et les pénicillines, limitant encore le choix thérapeutique.

En France, aucune résistance à la ceftriaxone n'a été objectivée dans le réseau de surveillance. Cependant, en 2006, un glissement des CMI vers des valeurs plus élevées atteignant presque le seuil de 0,25 mg/l au-delà duquel une souche est dite résistante était observé ; de même qu'une souche était résistante à la spectinomycine, comparativement à 2004 – 2005 où aucune résistance à ces deux antibiotiques n'était observée.

Par conséquent, dans ce contexte de souches multirésistantes, le maintien de la surveillance de la résistance des souches est essentielle. Dans l'avenir, le risque majeur est lié à l'extension de ces résistances en Europe, comme cela a été le cas pour la ciprofloxacine, dont les premières résistances ont été en grande partie signalées en Asie.

4.1.6 Évolution des résistances aux antibiotiques : synthèse

Les données de surveillance de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques ont mis en évidence :

- une augmentation de la résistance à la classe des pénicillines et des tétracyclines ;
- une augmentation de la résistance à la ciprofloxacine, et l'existence d'une résistance croisée pour toutes les fluoroquinolones ;
- une augmentation des souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à certaines céphalosporines de 3^e génération, comme le céfixime, mais aucune résistance à la ceftriaxone n'a été décrite à ce jour.

Concernant la classe des aminosides, (spectinomycine en particulier), et celle des macrolides (azithromycine), leur utilisation est restée limitée, en raison respectivement d'une efficacité limitée dans certaines localisations, et d'une mauvaise tolérance digestive.

Au total, des traitements efficaces, administrés en une seule prise, sont disponibles pour le traitement des infections gonococciques, quelle que soit la localisation de l'infection. Les antibiotiques de la famille des Fluoroquinolones et des Pénicillines ne font plus partie du traitement empirique des infections gonococciques.

4.2 Prise en charge thérapeutique : recommandations françaises et internationales

4.2.1 Recommandations françaises

► Traitement antibiotique probabiliste

La ciprofloxacine, par voie orale, en dose unique, a été pendant plusieurs années recommandée en France, pour le traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées.

Les traitements monodoses permettent une rapide interruption de la contagiosité (le gonocoque ne survivant pas plus de 12 heures après administration d'un traitement efficace) (130), mais aussi une administration possible lors d'une consultation, favorisant l'observance au traitement. Ils ne sont cependant pas indiqués dans les formes compliquées ou disséminées.

Selon l'Afssaps, les traitements monodoses efficaces sur des souches de gonocoques résistantes aux fluoroquinolones sont, en fonction des données issues de l'épidémiologie actuelle :

- 1) Certaines bêtalactamines : les céphalosporines de troisième génération.
 - La ceftriaxone (par voie intramusculaire ou intraveineuse) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes aux pénicillines. L'administration par voie parentérale, pratiquée en consultation, offre une meilleure garantie d'observance.
 - Le céfixime (par voie orale) étant moins bactéricide que la ceftriaxone, des échecs thérapeutiques ont été décrits avec cette molécule pour des souches de *N. gonorrhoeae* ayant des CMI $\geq 0,5$ mg/l. La sensibilité des souches de gonocoques au céfixime doit donc être systématiquement vérifiée.
- 2) Un aminoside : la spectinomycine (par voie intramusculaire). La résistance de *N. gonorrhoeae* à la spectinomycine n'a pas encore été observée en France (entre 1986 et 2002), et reste encore rare à l'étranger. Cependant, les échecs ont été décrits sur des localisations pharyngées (échec dans un cas sur deux), et ne font donc pas de ce produit, un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêtalactamines.

Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*.

Dans sa mise au point de 2005, l'Afssaps recommandait un traitement antibiotique associant un traitement antigonococcique et un traitement antichlamydia (131) :

- ▶ **Le traitement antigonococcique recommandé en première intention est la ceftriaxone (250 mg ou 500 mg en une seule injection intramusculaire ou intraveineuse) ;**
- ▶ **associé au traitement antichlamydia : azithromycine (1g en monodose) ou une cycline.**

En 2008, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des formes non compliquées des urétrites et cervicites, l'Afssaps recommandait **l'utilisation de la ceftriaxone à la posologie de 500 mg en une seule injection** (intramusculaire ou intraveineuse) en première intention (132). En effet, la diminution de la sensibilité du gonocoque à la ceftriaxone, rendait inadaptée la dose plus basse de 250 mg, schéma posologique initialement proposé en 2005.

La céfixime (400 mg en prise unique orale) peut être utilisée en seconde intention, uniquement en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie injectable. En cas de contre-indication aux bêta-lactamines, l'Afssaps recommande la spectinomycine à la posologie de 2 g en une seule injection intramusculaire.

▶ Modalités de traitement

Les modalités de traitement des gonococcies actuellement recommandées par l'Afssaps sont les suivantes (132) :

- ▶ La réalisation d'un prélèvement bactériologique, avec réalisation d'un antibiogramme, afin de documenter microbiologiquement toute suspicion d'urérite ou cervicite.
- ▶ L'instauration du traitement antibiotique probabiliste antigonococcique et antichlamydia aussitôt après le prélèvement.

Choix AFSSAPS	antibiotique :	Mise à jour 2005	Actualisation 2008
Ceftriaxone		1 ^{re} intention : 250 ou 500 mg en monodose IV ou IM.	500 mg en monodose IV ou IM
Cefixime		2 ^e intention : 400 mg en prise orale unique.	<i>Uniquement en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie injectable.</i> 400 mg en prise orale unique.
Spectinomycine		En cas de contre-indication aux bêta-lactamines. 2 g en une seule injection IM.	<i>Inchangé.</i>
Ciprofloxacine		Recours possible.	<i>Inadapté au regard du niveau de résistance aux fluoroquinolones en France.</i>

- ▶ La prise en charge du patient, mais aussi de ses partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s)¹⁸.
- ▶ La mise en place d'autres mesures de dépistage :
 - bien que le traitement antichlamydia soit systématiquement associé au traitement antigonococcique, l'infection à *C. trachomatis* doit être systématiquement recherchée ;
 - la réalisation de sérologies pour le dépistage de la syphilis, infection par le VIH, hépatite B, et hépatite C.
- ▶ La mise en place de mesures de prévention : la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à tout patient non immunisé, l'utilisation de préservatifs doit être préconisée.
- ▶ Des consultations de suivi doivent être organisées :
 - au bout de trois jours, si les symptômes persistent : le patient doit être informé qu'il doit impérativement revenir en consultation si les symptômes persistent au troisième jour, pour adapter le traitement aux résultats de l'antibiogramme, si nécessaire ;
 - au bout de 7 jours, de façon systématique :
 - vérifier la guérison clinique et effectuer un contrôle microbiologique de guérison, notamment en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone ;
 - vérifier la prise en charge du ou des partenaires ;
 - donner les résultats des autres tests de dépistage ;
 - donner des conseils de prévention.

4.2.2 Recommandations étrangères

Des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique de l'infection à *N. gonorrhoeae* ont été identifiées dans plusieurs pays :

- États-Unis (43,44,63,133) ;
- Royaume Uni (46,134,135) ;
- Canada (45) ;
- Australie (42,64) ;
- Europe (6,136).

Les recommandations européennes et internationales ont toutes établi une adaptation des stratégies thérapeutiques face à l'émergence de souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes. Elles préconisent la même stratégie, en termes de choix de molécules, que celle recommandée en France. Une exception concerne le Canada, où le traitement de première intention préconisé est la céfixime par voie orale ; les recommandations thérapeutiques sont cependant variables en fonction de la localisation de l'infection, chez les femmes enceintes, chez les enfants et les nouveau-nés (45,137).

Pour les pays qui recommandent la ceftriaxone comme traitement de choix, les posologies peuvent être variables :

- les doses les plus faibles à 125 mg en monodose sont proposées aux États-Unis et au Canada (43-45,63) ;
- en Europe (6), au Royaume-Uni (46), à Singapour (138) et en Australie (42,64) la dose recommandée est de 250 mg ;
- en France, la dose recommandée, depuis l'année 2008, est de 500 mg (132).

¹⁸ La notification aux partenaires sexuels est le processus par lequel tous les partenaires sexuels, et non pas uniquement le partenaire régulier, sont identifiés, localisés, évalués, traités et conseillés en matière de prévention dans les délais les plus courts possibles, afin de diminuer le risque de séquelles chez ces partenaires et d'éviter la propagation de l'infection dans la communauté.

Tous ces pays préconisent également la mise en place d'un traitement probabiliste de l'infection à *Chlamydiae trachomatis* associé au traitement contre l'infection à *N. gonorrhoeae*.

Au Canada, la déclaration des cas¹⁹ et la notification aux partenaires font partie des stratégies incontournables dans la prise en charge et le contrôle des infections gonococciques.

Un contrôle de l'efficacité après traitement dans les localisations anales et pharyngées peut être préconisé. Dans les localisations anorectales traitées, un contrôle à 3 mois peut être recommandé (44). En effet, près de 35 % des patients peuvent présenter une récurrence de l'infection ou une résistance au traitement, bien que dans ce contexte, des recontaminations ne puissent être éliminées (38). Dans les localisations pharyngées, la mauvaise diffusion des antibiotiques est une cause fréquente de portage persistant après traitement, et de persistance théorique de la chaîne de transmission, même si cette transmission, à partir de l'oropharynx, a été rarement décrite (7,139).

Enfin, l'extension, dans certaines régions du globe, comme au Canada et aux États-Unis, de l'utilisation de la biologie moléculaire, incapable actuellement de produire des données de résistance bactérienne en routine (140), impose que la stratégie thérapeutique soit préalablement déterminée. Les données de résistance doivent donc être rigoureuses et régulièrement réactualisées (64).

4.2.3 Cas particulier de la femme enceinte et du nouveau-né

L'Anaes a établi, en 2001, des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique sur la « *prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce* » (141). Dans ce travail, les recommandations de prise en charge thérapeutique des cervicites à gonocoques au cours de la grossesse étaient les suivantes : « *Le traitement des cervicites à gonocoques au cours de la grossesse peut utiliser avec une efficacité comparable l'amoxicilline 3 g per os associée au probénicide 1 g per os, la spectinomycine 2 g en intramusculaire, la ceftriaxone 250 mg en intramusculaire ou la céfixime 400 mg per os (grade A)* ».

Ces éléments doivent aujourd'hui être mis en perspective, avec l'évolution des résistances bactériennes du gonocoque aux antibiotiques et avec la stratégie thérapeutique recommandée par l'Afssaps en 2008, présentée dans le paragraphe précédent.

Par ailleurs, dans les recommandations de l'Anaes de 2001, il était fait mention, qu'en France, la politique de prévention chez le nouveau-né des infections à gonocoques reposait sur l'administration systématique de collyre antibiotique à la naissance.

Cependant, une mise au point concernant la prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né a été élaborée par l'Afssaps en raison de l'arrêt de commercialisation, pour des raisons industrielles en décembre 2008, de la spécialité « *NITRATE D'ARGENT 1 % FAURE, collyre en récipient unidose* ».

Selon les recommandations de l'Afssaps publiées en novembre 2010²⁰ :

- D'une manière générale, il n'existe pas de donnée pour recommander de mettre en œuvre une antibioprofylaxie conjonctivale néonatale systématique.
- Par mesure de précaution, une antibioprofylaxie conjonctivale néonatale est recommandée en cas d'antécédents et/ou de facteurs de risque d'IST chez les parents.
- Les grossesses non ou mal suivies sont considérées comme un facteur de risque d'IST.
- Dans ces situations, il est recommandé d'instiller une goutte de collyre à base de rifamycine dans chaque œil du nouveau-né à la naissance.

¹⁹ Les infections gonococciques sont des maladies à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et dans tous les territoires du Canada.

²⁰ http://www.sf2h.net/actus/AFSSAPS-MAP_infections-conjonctivales-nouveau-ne.pdf

4.2.4 Application des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétrites non compliquées : état des lieux en France

Une enquête nationale, descriptive et observationnelle transversale, a été mise en place de façon conjointe par l'InVS et l'Inserm, en 2008 (32). L'objectif était d'évaluer les pratiques des médecins généralistes (MG) pour la prise en charge probabiliste des urétrites masculines non compliquées et la connaissance des recommandations thérapeutiques de l'Afssaps. L'enquête a été proposée aux 1 077 médecins généralistes du réseau Sentinelles répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Le taux de participation était de 32,49 % (350/1 077).

Les principaux résultats de l'enquête ont mis en évidence :

- 1) L'absence de recherche de complication de l'urétrite dans environ 40 % des cas.
- 2) Une méconnaissance de l'association fréquente des infections à *C. trachomatis* lors des urétrites gonococciques et de l'intérêt de la PCR pour leur diagnostic : 60,6 % des MG ne prennent pas en compte l'association d'une co-infection à *C. trachomatis*, et la recherche de *C. trachomatis* par PCR n'est demandée que par 15,8 % des MG.
- 3) L'utilisation majoritaire d'antibiotiques non recommandés : 20,2 % des MG ont prescrit une association de traitement antigonococcique et antichlamydia respectant les recommandations pour le traitement de l'urétrite masculine. Les traitements antigonococciques, hors recommandation les plus prescrits, ont été la ciprofloxacine (52,3 % des traitements hors recommandation), l'amoxicilline (18,2 %) et la pénicilline (10,6 %).
- 4) Un impact du nombre d'années de pratique sur la qualité de la prise en charge de l'urétrite : les médecins les plus jeunes effectuent un interrogatoire et un examen clinique plus complet que leurs collègues ayant un plus grand nombre d'années d'expérience. Ils recherchent plus souvent à l'interrogatoire des antécédents d'IST ou la notion d'un dépistage passé d'IST, examinent plus souvent les organes génitaux externes et vérifient plus souvent l'apyrexie de leurs patients.

Selon les conclusions de cette étude, la prise en charge de l'urétrite masculine en médecine générale en France devrait être améliorée, notamment en ce qui concerne le choix du traitement antibiotique, la nécessité de traiter conjointement les infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, et celle de mieux appréhender le traitement du partenaire, le dépistage des autres IST et la prévention des futures IST.

De façon plus générale, les membres du groupe de travail mettent en évidence l'importance de l'information des professionnels concernant les bonnes pratiques thérapeutiques, compte tenu de la recrudescence de cette IST.

4.3 Traitement : conclusions

La revue de la littérature relative à la prise en charge thérapeutique de *N. gonorrhoeae* a mis en évidence les éléments suivants :

- L'existence de recommandations françaises concernant le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées mises à jour en 2005 et actualisées en 2008 par l'Afssaps.
- L'existence de recommandations internationales et d'un consensus sur le choix de la stratégie thérapeutique de première intention, la ceftriaxone.
- La disponibilité de traitements efficaces, administrés en une seule prise, pour le traitement des gonococcies qui doivent être également proposés aux partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).
- L'association systématique d'un traitement probabiliste de l'infection à *C. trachomatis* au traitement antigonococcique.
- L'importance de la réalisation de prélèvements bactériologiques avec réalisation d'un antibiogramme.
- La mise en place de mesures de dépistage des autres IST et de mesures de prévention.
- L'importance d'un suivi après traitement, afin de s'assurer de la bonne réponse clinique, en particulier dans les localisations anales et pharyngées, et de la prise en charge du (ou des) partenaire(s).
- L'importance des données de surveillance dans un contexte d'augmentation de la résistance aux antibiotiques.
- Une mise au point concernant la prise en charge thérapeutique du nouveau-né est actuellement en cours de réalisation par l'Afssaps.

En conclusion, selon les recommandations actuelles de l'Afssaps, le schéma de prise en charge thérapeutique des infections à *N. gonorrhoeae* est le suivant :

- ▶ Réalisation d'un prélèvement bactériologique avec mise en œuvre d'un antibiogramme, afin de documenter microbiologiquement toute suspicion d'urétrite ou cervicite.
- ▶ Mise en œuvre du traitement antibiotique probabiliste antigonococcique et antichlamydia aussitôt après le prélèvement :
 - **Traitement antigonococcique :**
 - **ceftriaxone** : 500 mg en une seule injection (intramusculaire ou intraveineuse) ;
 - en cas de contre-indication aux bêtalactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intramusculaire ;
 - en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.
 - **Associé au traitement antichlamydia :**
 - **azithromycine** : 1 g en monodose ;
 - ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises, par voie orale, pendant 7 jours.
- ▶ Prise en charge du patient, mais aussi de ses partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).
- ▶ Mise en place d'autres mesures de dépistage : recherche systématique de l'infection à *C. trachomatis*, dépistage de la syphilis, infection par le VIH, hépatites B et C par la réalisation de sérologies.
- ▶ Mise en place de mesures de prévention : vaccination contre l'hépatite B, utilisation de préservatifs.
- ▶ Organisation de consultations de suivi :
 - au bout de trois jours si les symptômes persistent : information du patient ;

- au bout de 7 jours de façon systématique : vérification de la guérison avec un contrôle microbiologique de guérison en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone, vérification de la prise en charge du ou des partenaires, résultats des autres tests de dépistage, conseils de prévention.

Le groupe de travail a souhaité également mettre en exergue les trois points suivants :

- L'augmentation de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques, en France et dans les autres pays, et l'importance des données de surveillance : dans cette optique, les souches devraient être systématiquement envoyées au CNR des gonocoques de l'Institut Alfred-Fournier.
- L'information des professionnels concernant les bonnes pratiques thérapeutiques, compte tenu de la recrudescence des gonococcies ces dernières années.
- L'information des patients sur l'infection à *N. gonorrhoeae* et aussi *C. trachomatis*, compte tenu de la possibilité de dépistage et de prise en charge thérapeutique simultanée de ces deux infections.

5 Synthèse et propositions

– Histoire naturelle

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae* est une bactérie responsable d'infection sexuellement transmissible. Les principaux sites d'infection sont l'urètre, le col utérin, le vagin, la région anorectale, l'oropharynx et les conjonctives.
- ▶ La symptomatologie est le plus souvent bruyante chez l'homme, sous forme d'urétrite aiguë ; chez la femme, l'infection est asymptomatique dans plus de la moitié des cas ; lorsqu'elle est symptomatique, les signes cliniques sont généralement non spécifiques.
Le portage de l'infection dans la région anorectale et oropharyngée est le plus souvent asymptomatique, chez l'homme et la femme.
- ▶ Dans le cas d'une gonococcie non traitée ou d'échec de traitement, l'infection peut évoluer vers des formes compliquées locorégionales et rarement systémiques. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer précisément la fréquence et la gravité des complications dans les deux sexes. Chez la femme, le risque de complications est augmenté du fait d'un diagnostic tardif (algie pelvienne inflammatoire, stérilité tubaire et risque de grossesse extra-utérine).
- ▶ Chez la femme enceinte, l'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse. Elle peut également contaminer le nouveau-né lors du passage de la filière génitale infectée, ce qui se manifeste le plus souvent par une ophtalmie purulente et bilatérale dont le risque est la cécité.
- ▶ L'histoire naturelle de la maladie ne permet pas de connaître son mode d'évolution spontané : évolution de la phase de latence à la phase symptomatique, en termes de durée et de proportion de formes restant asymptomatiques, durée de l'infection des formes asymptomatiques pures et évolution en cas de non-traitement ou d'échec de traitement.
- ▶ L'infection à *N. gonorrhoeae* peut favoriser la transmission du VIH, mais aussi sa réception.

– Épidémiologie

En France, l'épidémiologie de l'infection à *N. gonorrhoeae* n'est que partiellement connue au travers du réseau de laboratoires Rénago, du réseau de cliniciens RésIST et du réseau Sentinelles de médecins généralistes.

Les données de surveillance des trois systèmes convergent, et mettent en exergue un faisceau d'évidence permettant de considérer une évolution tendancielle à la hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae* depuis 1996, qui s'est accélérée en 2009.

Ces données ne permettent pas de calculer l'incidence et la prévalence totale de l'infection en population générale ou dans des sous-groupes à risque définis par l'orientation sexuelle, en particulier.

Les données disponibles fournissent cependant des éléments sur les caractéristiques des populations concernées et les facteurs de risque :

- ▶ Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée, en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST, et de la moins bonne sensibilité du diagnostic par culture que chez les hommes.
- ▶ La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans chez les hommes et celle des 16-25 ans chez les femmes.

- ▶ L'Île-de-France est la région où le nombre de cas identifié est le plus élevé, et concerne surtout des hommes homosexuels.
- ▶ L'infection est majoritairement isolée au niveau de l'urètre chez l'homme et du col utérin chez la femme. Depuis 2000, une émergence des localisations anales est observée ; en majorité, elles représentaient moins de 10 % de l'ensemble des souches, dont la plupart ont été isolées chez des hommes et en Île-de-France.
- ▶ Les données montrent une augmentation initiale, marquée des gonococcies dans la population HSH en France puis dans la population générale chez les hétérosexuels où elle diffuse sur l'ensemble du territoire.
- ▶ L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST ; les co-infections *N. gonorrhoeae* /*C.trachomatis* étant les plus fréquentes en France. Dans les groupes plus à risque, représentés par des hommes homosexuels, il existe également une co-infection fréquente avec le VIH.
- ▶ Les données françaises mettent en évidence une progression des comportements à risque et des modes de contamination : pratiques à risque (utilisation inconstante du préservatif lors des rapports pénétrant, fellation non protégée, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée, etc.)

En France, comme dans tous les pays qui disposent de systèmes de surveillance, l'augmentation continue des résistances des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques est démontrée.

Dans les autres pays développés, les données épidémiologiques disponibles montrent une évolution similaire, avec une augmentation constante de l'incidence des infections à gonocoque depuis 1997, et positionnent la gonococcie comme la seconde IST d'origine bactérienne. Les caractéristiques de la population à risque identifiées à partir d'études épidémiologiques, conduites aux États-Unis et au Royaume-Uni, sont proches de celles mises évidence par les données issues des réseaux de surveillance en France.

— **Identification de *Neisseria gonorrhoeae***

Plusieurs méthodes d'identification de *Neisseria gonorrhoeae* peuvent être mises en œuvre à partir de différentes techniques : la culture, la microscopie, la biologie moléculaire et les tests rapides immunologiques. La culture, effectuée à partir d'un prélèvement bactériologique, est la méthode diagnostique recommandée. Des méthodes plus récentes, qui utilisent la biologie moléculaire et les techniques d'amplification génique ou techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN), sont actuellement de plus en plus employées.

Dans ce rapport, l'objectif n'était pas d'établir un algorithme décisionnel d'utilisation des différents tests disponibles, mais de positionner chaque méthode de détection dans un contexte de dépistage, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique des gonococcies.

Les propositions suivantes ont été formulées par les membres du groupe de travail, à partir des éléments fournis par la revue de la littérature, pour chaque méthode d'identification.

► Microscopie

Proposition : place de la microscopie dans l'identification de *N. gonorrhoeae*

La microscopie, après coloration de Gram, a un intérêt dans le diagnostic présomptif rapide chez l'homme, en cas d'urétrite aiguë purulente. Dans tous les autres cas, elle n'est pas préconisée pour la détection de *N. gonorrhoeae*.

► Culture

Proposition : place de la culture dans l'identification de *N. gonorrhoeae*

Chez un individu symptomatique, la culture est la méthode de référence pour le diagnostic de *N. gonorrhoeae*.

La culture peut être associée à l'utilisation des TAAN :

- si les conditions de transport risquent d'affecter la survie des pathogènes pour la mise en culture (principalement, délai d'acheminement et température) ;
- dans les localisations rectales et pharyngées.

Le groupe de travail précise également qu'en présence d'un individu symptomatique, les souches prélevées doivent faire l'objet d'une analyse de sensibilité aux antibiotiques.

Il rappelle que la culture est actuellement la seule méthode qui permette de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques, et de pratiquer des tests complémentaires, comme le sérotypage et le génotypage, indispensables au suivi épidémiologique. Par conséquent, en présence d'un individu symptomatique, il préconise d'envoyer systématiquement les souches au CNR des gonocoques de l'Institut Alfred-Fournier.

► Techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

Proposition : place des TAAN dans l'identification de *N. gonorrhoeae*

Dans un contexte de dépistage, la culture n'est pas adaptée ; chez un individu asymptomatique, il est préconisé d'employer les tests multiplex *N. gonorrhoeae/C. trachomatis* par TAAN.

Dans les localisations anales et pharyngées, il est préconisé d'employer les TAAN, en raison de leur sensibilité supérieure par rapport à la culture.

Les prélèvements à privilégier pour la réalisation des tests de dépistage, en fonction des caractéristiques et des comportements des individus dépistés, sont :

- chez l'homme : premier jet d'urines ;
- chez la femme : autoprélèvement vaginal ;
- en fonction des pratiques sexuelles, dans les deux sexes : prélèvement pharyngé et/ou anal.

Le groupe de travail a souhaité mettre en exergue les points suivants :

- Dans un contexte de dépistage des gonocoques, l'utilisation de tests multiplex, qui permettent de détecter de façon simultanée l'infection à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, nécessite que le patient soit informé du dépistage de ces deux infections et des conséquences, en termes de prise en charge.
- Afin de limiter les résultats faux-positifs, les résultats positifs du test par TAAN peuvent être confirmés par une technique d'amplification supplémentaire ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement, notamment dans le cas d'un taux de prévalence de l'infection dans la population dépistée inférieur à 5 %.

- Dans le cas d'un dépistage positif, un prélèvement peut être proposé afin d'isoler la souche et de réaliser un antibiogramme (les sites prélevés sont fonction des pratiques sexuelles).
- Une question devra être résolue sur le plan économique, dans la mesure où les tests par TAAN ne sont pas utilisés en routine et ne font pas actuellement l'objet d'une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Le coût et l'accès à ces techniques sur le territoire français devront par ailleurs faire l'objet d'une évaluation.
- Les techniques de biologie moléculaire non commercialisées appelées « techniques maison » ne sont pas préconisées pour l'identification de *N. gonorrhoeae*.
- Les règles de bonnes pratiques doivent être respectées lors de l'utilisation des techniques de biologie moléculaire.

► **Tests rapides immunologiques**

Proposition : place des tests rapides immunologiques dans l'identification de N. gonorrhoeae

Les **tests rapides immunologiques** ne sont actuellement pas préconisés dans l'identification de l'infection, chez les individus symptomatiques ou asymptomatiques.

– **Traitement de l'infection *Neisseria gonorrhoeae***

Proposition : schéma de prise en charge thérapeutique de l'infection à *N. gonorrhoeae*

Le schéma de prise en charge thérapeutique des infections à *Neisseria gonorrhoeae* est défini à partir des recommandations de l'Afssaps, mises à jour en 2005 et actualisées en 2008.

- ▶ Réalisation d'un prélèvement bactériologique avec mise en œuvre d'un antibiogramme, afin de documenter microbiologiquement toute suspicion d'urétrite ou cervicite.
- ▶ Mise en œuvre du traitement antibiotique probabiliste antigonococcique et antichlamydia aussitôt après le prélèvement :
 - **Traitement antigonococcique :**
 - ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (intramusculaire ou intraveineuse) ;
 - en cas de contre-indication aux bêtalactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intramusculaire ;
 - en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.
 - **Associé au traitement antichlamydia ;**
 - azithromycine : 1 g en monodose ;
 - ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises, par voie orale, pendant 7 jours.
- ▶ Prise en charge du patient mais aussi de ses partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).
- ▶ Mise en place d'autres mesures de dépistage : recherche systématique de l'infection à *C. trachomatis*, dépistage de la syphilis, infection par le VIH, hépatite B, et hépatite C par la réalisation de sérologies.
- ▶ Mise en place de mesures de prévention : vaccination contre l'hépatite B, utilisation de préservatifs.
- ▶ Organisation de consultations de suivi :
 - au bout de trois jours si les symptômes persistent : information du patient ;
 - au bout de 7 jours de façon systématique : vérification de la guérison, avec un contrôle microbiologique de guérison en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone, vérification de la prise en charge du (ou des) partenaire(s), résultats des autres tests de dépistage, conseils de prévention.

Plusieurs pistes d'évolution concernant la prise en charge globale des gonococcies ont été identifiées par le groupe de travail :

- L'augmentation de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques, en France et dans les autres pays, et l'importance des données de surveillance justifient que l'analyse des souches soit centralisée au CNR des gonocoques de l'Institut Alfred-Fournier.
- L'information des professionnels concernant les bonnes pratiques d'identification et de prise en charge thérapeutique est nécessaire, compte tenu de la recrudescence des gonococcies ces dernières années et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques.
- L'information des patients concernant les infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* est également nécessaire, en raison du risque de complications locorégionales, de la diffusion à l'entourage, du dépistage et de la prise en charge thérapeutique simultanée de ces deux infections.

Stratégies de dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

1 Recommandations existantes en matière de dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

Plusieurs pays ont élaboré des recommandations de dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* : l'IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections*) et l'OMS Europe, le Royaume-Uni, les États-Unis et le Canada.

1.1 Recommandations européennes

Les recommandations européennes, publiées en 2001, ont fait l'objet d'une actualisation en juillet 2008 (6). Elles ont été élaborées conjointement par l'IUSTI et l'OMS. Elles concernent essentiellement la prise en charge diagnostique et thérapeutique, et s'intéressent peu au dépistage.

Les recommandations spécifiques au dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae*, en l'absence de symptomatologie, sont les suivantes (niveau de preuve IV, recommandation de grade C) :

- Chez les jeunes adultes dépistés pour une IST, le dépistage systématique de l'infection à *N. gonorrhoeae* est recommandé.
- Le dépistage individuel est recommandé en cas de partenaire sexuel d'une personne ayant une IST ou une atteinte inflammatoire pelvienne.
- Le dépistage individuel est recommandé en cas de nouveaux ou de multiples partenaires.

Ces recommandations concernent des situations précises de risque, et ne délimitent pas une population cible particulière.

1.2 Recommandations du Royaume-Uni

Les recommandations ont été établies par la *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH) et publiées en 2005 (46) et en 2010 (75). L'objectif était d'élaborer des recommandations concernant le dépistage IST pour les *Genitourinary Medicine clinics* (*GU Medicine clinics*), l'équivalent des dispensaires antivénéériens en France (CDAG-CIDDIST).

Au Royaume-Uni, l'infection à *N. gonorrhoeae* est fréquemment détectée et traitée chez les personnes prises en charge dans les *GU Medicine clinics*. Dans la population hétérosexuelle, la prévalence est associée avec l'âge (< 25 ans), l'origine ethnique, les milieux défavorisés, les personnes incarcérées, les militaires ; la prévalence la plus élevée se trouve cependant dans la population HSH (59) ; en dehors de la population prise en charge dans les *GU Medicine clinics*, les données de prévalence sont limitées.

Le dépistage des gonocoques n'est pas recommandé dans la population générale ; le dépistage ciblé est justifié, mais les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de définir des critères de sélection de la population (75).

Le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* est une composante principale du programme de dépistage des IST dans les *GU Medicine clinics*. Il est fondé sur un dépistage opportuniste : la population est recrutée lors d'un recours aux soins. Ainsi, dans ces centres de santé, le dépistage est proposé en routine à la population prise en charge ; la fréquence de test est fonction des antécédents et des pratiques sexuelles.

Les critères, permettant de définir la population ciblée, sont les suivants :

- Le dépistage est recommandé chez les femmes hétérosexuelles asymptomatiques pour lesquelles un examen gynécologique est pratiqué permettant un test de dépistage invasif (recommandation de grade C) ; dans le cas contraire, des tests non invasifs peuvent être utilisés (TAAN sur les urines). Les autres sites de prélèvements sont recommandés en fonction de l'historique des pratiques sexuelles ou de symptômes.
- Le dépistage est recommandé chez les hommes hétérosexuels par test urinaire ou prélèvement urétral (recommandation de grade C).
- Le dépistage est recommandé chez les HSH ; les sites de prélèvement sont fonction de l'historique des pratiques (recommandation de grade C).
- Le dépistage est recommandé chez les femmes ayant un antécédent d'hystérectomie.
- Le dépistage est recommandé chez les hommes et les femmes jeunes (postadolescents).
- Le dépistage est recommandé chez les femmes enceintes.
- Le dépistage est recommandé chez les travailleurs du sexe (recommandation de grade C).
- Le dépistage est recommandé en cas d'agression sexuelle (recommandation de grade C).
- Le dépistage est recommandé en cas de contacts avec des partenaires ayant une infection à *N. gonorrhoeae* (recommandation de grade C).

Il est précisé dans ces recommandations que la fréquence du dépistage, lors d'un recours aux soins, dépend du risque individuel d'infection et de l'antécédent d'infection à *N. gonorrhoeae*, le risque de réinfection étant plus important. Le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* doit être couplé à la stratégie de dépistage de l'ensemble des IST : pour toutes les personnes sexuellement actives, âgées de 25 ans ou moins, qui sont dépistées pour une IST, le dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* doit être proposé. Enfin, concernant la prise en charge thérapeutique, la vérification de l'efficacité du traitement est recommandée en cas de localisation oropharyngée (recommandation de grade C).

En 2009, la BASHH a publié des recommandations concernant la prise en charge globale des IST (prévention, pratiques de dépistage et de diagnostic et traitement) chez les enfants et les jeunes dont l'âge est inférieur à 16 ans (142). Elles ont été mises à jour en 2010 (75). Les recommandations relatives au dépistage portaient spécifiquement sur les points suivants : le dépistage est recommandé en cas d'antécédents de rapports sexuels, d'abus sexuels, de symptômes ou signes liés à une IST ou antécédents d'IST, en cas de parents présentant une IST et en cas de facteurs de risque de transmission d'IST.

En 2010, des nouveaux standards concernant le management global des IST ont été développés, afin d'associer l'ensemble des offreurs de soins à la politique d'amélioration de la sécurité et qualité des soins (143). Les recommandations portaient sur les neuf points suivants :

- les principes de la prise en charge des IST ;
- la formation des professionnels de santé ;
- l'évaluation de la population cible symptomatique (critères cliniques) et asymptomatique (facteurs de risque) ;
- le diagnostic ;
- la prise en charge thérapeutique ;
- l'information (partenaires et recueil des données épidémiologiques) ;
- la coordination avec d'autres offreurs de soins ou acteurs de la prise en charge ;
- la gouvernance ;
- les engagements des patients et de la population.

Enfin, la BASSH a récemment publié des recommandations relatives aux tests de détection de *N. gonorrhoeae* (75).

1.3 Recommandations des États-Unis

1.3.1 Recommandations de l'USPSTF (*US Preventive Service Task Force*)

Les recommandations de l'USPSTF ont été publiées en 2005, et ont été réactualisées en 2008 et en 2009 (47,144-146).

Elles se fondent sur une revue systématique de la littérature conduite entre 1966 et 2004, dont le principal objectif était d'analyser la pertinence d'un programme de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae*, dans la population sexuellement active, incluant les adolescents et les femmes enceintes (84) : quel type de dépistage, quels tests de dépistage, quels effets indésirables des traitements, quel rapport coût-efficacité des stratégies de dépistage préconisées ?

Les recommandations de l'USPSTF qui en découlent sont les suivantes :

- L'USPSTF recommande le dépistage des femmes sexuellement actives, y compris les femmes enceintes, si elles présentent un risque important d'infection (recommandation de grade B).
- L'USPSTF n'identifie pas de preuves suffisantes pour ou contre le dépistage systématique de l'infection à *N. gonorrhoeae* chez l'homme à fort risque (recommandation de grade I).
- L'USPSTF ne recommande pas le dépistage systématique des infections à *N. gonorrhoeae* chez les hommes et les femmes considérés à faible risque d'infection (recommandation de grade D).
- L'USPSTF n'identifie pas de preuves suffisantes pour ou contre le dépistage systématique de l'infection à *N. gonorrhoeae* chez la femme enceinte à faible risque d'infection (recommandation de grade I).
- L'USPSTF recommande fortement le traitement oculaire prophylactique pour tous les nouveau-nés (recommandation de grade A).

Ces recommandations ont été élaborées à partir des recommandations établies par les sociétés savantes suivantes :

- L'*American Academy of Family Physicians* (AAFP) et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recommandent le dépistage des femmes sexuellement actives, incluant les adolescentes, à fort risque d'infection gonococcique.
- L'AAFP, l'ACOG et l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) recommandent le dépistage des femmes enceintes à fort risque d'infection gonococcique.
- L'AAFP et l'AAP recommandent la prophylaxie systématique des nouveau-nés en prévention de l'ophtalmie gonococcique néonatale.

L'USPSTF considère que la population la plus à risque d'infection à gonocoque concerne les femmes et les hommes de moins de 25 ans sexuellement actifs (incluant les adolescents sexuellement actifs). Les facteurs de risque identifiés sont : les antécédents d'infection gonococcique ou autres IST, dans le cas de nouveaux partenaires ou de partenaires multiples, dans le cas d'utilisation inadaptée des préservatifs, de prostitution, d'usage de drogues. Les facteurs de risque pour la femme enceinte sont les mêmes que ceux identifiés pour la femme non enceinte.

L'USPSTF précise que la prévalence de l'infection peut varier en fonction de la population considérée : le taux de prévalence dans la communauté noire-américaine et les HSH étant généralement plus élevé que celui de la population générale.

Concernant la politique de dépistage, les autorités publiques locales élaborent des guides destinés aux professionnels de santé, afin de leur permettre d'identifier les populations à risque en fonction du contexte épidémiologique du territoire concerné. Les recommandations du *New York State Department of Health* préconisent ainsi un dépistage annuel des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* (47).

Les recommandations de dépistage sont fonction des zones territoriales et des populations concernées (146) :

- Dans les zones à forte prévalence de gonococcies, le dépistage systématique de la population jeune est justifié. Certaines populations (population urbaine, population défavorisée) doivent être particulièrement concernées par le dépistage.
- Dans les zones à faible prévalence, un dépistage ciblé est préconisé.
- Le dépistage est recommandé chez les femmes enceintes à fort risque d'infection gonococcique, lors de la première visite du suivi de grossesse. Pour celles considérées à risque continu durant la grossesse, un second dépistage est recommandé le troisième trimestre.
- Il est précisé par ailleurs, qu'en dehors de la grossesse, l'intervalle optimal de dépistage chez les personnes à risque élevé n'est pas connu.

1.3.2 Recommandations des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)

En 2002, les CDC recommandaient le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans certaines populations ciblées (76) :

- Les HSH, une fois par an, pour l'infection génitale à *N. gonorrhoeae*, mais aussi dans ses localisations pharyngées et rectales si le risque existe, y compris chez les HSH séronégatifs pour le VIH.
- À la première visite prénatale chez les femmes enceintes avec facteurs de risque, ou celles vivant dans des zones où la prévalence de l'infection à *N. gonorrhoeae* est forte.
- Un dépistage de contrôle est préconisé au cours du troisième trimestre de la grossesse, en cas de persistance du risque.

La réactualisation de cette recommandation en 2006 a confirmé cette stratégie de dépistage (43).

1.3.3 Recommandations de l'IDSA

L'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) recommande que toute personne infectée par le VIH soit dépistée pour le gonocoque (147). Ce dépistage, chez les patient(e)s asymptomatiques, doit se faire, à la première visite, par test urinaire (TAAN), et par culture d'un prélèvement rectal et/ou pharyngé en cas de pratique à risque. Dans la poursuite du suivi pour l'infection à VIH, l'IDSA recommande ces mêmes tests de dépistage annuellement chez tous les patient(e)s en activité sexuelle, plus fréquents (tous les 3 à 6 mois) s'il existe au moins un des facteurs de risque suivants : multiples partenaires sexuels anonymes, antécédents d'IST, forte prévalence d'IST dans la zone territoriale ou dans la population d'appartenance du patient.

1.4 Recommandations du Canada

L'Agence de santé publique du Canada a mis à jour en 2008 les lignes directrices sur les infections transmissibles sexuellement (45). Les recommandations portent sur la prévention, le dépistage, le diagnostic clinique, les tests de dépistage et de diagnostic, la prise en charge thérapeutique, ainsi que sur le suivi et les indications de test de contrôle après traitement.

Les données préliminaires indiquent que l'incidence rapportée de l'infection à *N. gonorrhoeae* a plus que doublé entre 1997 et 2006. Cette infection fait partie des maladies à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada²¹.

Cette infection touche particulièrement les hommes de 20 à 24 ans et les jeunes femmes de 15 à 19 ans.

Ces lignes directrices s'adressent aux cliniciens et aux professionnels de santé concernant la prévention et l'ensemble de la prise en charge des IST auprès de diverses populations de patients. Elles ne portent pas spécifiquement sur le dépistage.

Dans le cadre de la prise en charge de la population consultant pour des soins primaires, le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* est recommandé dans les populations considérées

²¹ En 1997, 4 477 cas ont été signalés, et les données préliminaires indiquaient 10 808 cas signalés en 2006.

à risque ; le risque est évalué en fonction du motif de consultation, de l'examen physique, des antécédents et des pratiques sexuelles à risque de l'individu.

Les personnes considérées à risque sont les suivantes :

- les individus ayant des contacts avec une personne atteinte d'une infection confirmée ou d'un syndrome compatible ;
- les individus qui ont eu des relations sexuelles non protégées avec une personne provenant d'une région du monde où la maladie est endémique ;
- les voyageurs qui séjournent dans des régions du monde où la maladie est endémique, et qui ont des rapports sexuels non protégés avec une personne habitant une telle région ;
- les travailleurs de l'industrie du sexe et leurs partenaires sexuels ;
- les jeunes âgés de moins de 25 ans, actifs sexuellement et ayant plusieurs partenaires ;
- les jeunes de la rue ;
- les hommes ayant des relations sexuelles non protégées avec d'autres hommes ;
- les personnes ayant des antécédents de gonorrhée et d'autres IST.

Les personnes considérées à risque ne constituent pas la population cible dans le cadre d'un programme de dépistage. Ces indications sont présentées comme un guide pour l'intervention du professionnel qui doit « *exercer son jugement dans chacun des cas et adapter son intervention à la personne qui est devant lui* » (148).

1.5 Synthèse

Les recommandations identifiées en Europe, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Canada préconisent toutes un dépistage ciblé des infections à *N. gonorrhoeae* en fonction de caractéristiques spécifiques et de facteurs de risque identifiés dans une population. Aucune ne recommande un dépistage en population générale. Le tableau ci-dessous effectue une synthèse des recommandations par fréquence, en fonction des pays.

Tableau 16. Synthèse des recommandations sur le dépistage des gonococcies.	
Population cible	Pays ayant une recommandation
Partenaire sexuel de personnes ayant une gonococcie ou une autre IST.	Europe, États-Unis, Royaume-Uni, Canada
En cas de nouveaux ou multiples partenaires.	Europe, États-Unis, Canada
Femmes sexuellement actives ayant des comportements sexuels à risque, y compris les femmes enceintes (femmes de moins de 25 ans sexuellement actives, antécédent de gonococcies ou autre IST, nouveaux partenaires ou partenaires multiples, utilisation inadaptée des préservatifs, prostitution, usage de drogues).	États-Unis
Population HSH (localisations génitales, anales et pharyngées).	États-Unis, Royaume-Uni, Canada
Personnes infectées par le VIH.	États-Unis, Canada
Femmes enceintes avec facteurs de risque ou vivant dans des zones à forte prévalence d'IST.	États-Unis, Royaume-Uni
Lors d'un recours aux soins : <ul style="list-style-type: none"> • jeunes adultes dépistés pour une IST quel que soit le lieu de prise en charge ; • lors d'un recours aux centres de dépistage et de prise en charge des IST : dépistage des hommes et des femmes en routine ; fréquence de test variable en fonction des antécédents ou pratiques sexuelles à risque (HSH, antécédent d'hystérectomie, femmes enceintes, travailleurs du sexe, en cas d'agression sexuelle, en cas de partenaires infectés par une IST) ; • Lors de recours aux soins primaires, dans les populations présentant des facteurs de risque. 	Europe, Royaume-Uni, États-Unis, Canada Royaume-Uni Canada
Enfants et jeunes de moins de 16 ans en cas de facteurs de risque.	Royaume-Uni

La définition des populations cibles et/ou situations à risque est assez variable d'un pays à l'autre. Font consensus le dépistage des hommes et des femmes dépistés pour une IST lors d'un recours aux soins, le dépistage des partenaires sexuels des cas de gonococcies diagnostiqués ou autre IST, en cas de nouveaux ou multiples partenaires, les HSH ayant des rapports sexuels non protégés, les femmes enceintes avec facteurs de risque ou vivant dans des zones à forte prévalence d'IST, les personnes infectées par le VIH. Toutefois, la notion de rapports non protégés n'étant pas toujours exprimée par les patient(e)s, elle ne doit pas être interprétée comme facteur restrictif au dépistage et être à l'origine d'un sous-dépistage. D'autres populations sont retenues ou non selon les pays : femmes sexuellement actives de moins de 25 ans ayant des comportements à risque, travailleurs du sexe, toxicomanes, personnes incarcérées, personnes ayant eu des relations sexuelles avec un partenaire originaire d'un pays où les IST et le VIH sont endémiques, jeunes SDF.

L'hétérogénéité des recommandations, en termes de définition des populations cibles, s'explique par l'absence d'étude épidémiologique permettant de définir les facteurs de risque de façon satisfaisante. Ces recommandations sont donc fondées soit sur l'avis d'experts, soit sur des études épidémiologiques descriptives rapportant des populations où l'incidence de l'infection est élevée. Les données étrangères dans ce domaine posent de plus un problème d'extrapolation à la situation épidémiologique française.

2 Efficacité, acceptabilité et efficience des stratégies de dépistage des infections à *Neisseria gonorrhoeae* : revue de la littérature

Le dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* entre dans le champ de la prévention secondaire. L'objectif d'un programme de dépistage est double : réduire le portage de l'infection dans la population et réduire les complications. D'un point de vue économique, la mise en place d'un programme de dépistage est rentable si les objectifs sont atteints, avec un coût de réalisation inférieur aux coûts actuels de prise en charge de l'infection et de ses complications. Enfin, l'acceptabilité du dépistage, généralement évaluée par le taux de participation, doit être aussi prise en compte, du fait de son influence directe sur son efficacité. Ces différentes évaluations pourront permettre de sélectionner les stratégies de dépistage les plus pertinentes dans le contexte de soins étudié.

Plusieurs études de qualité méthodologique variable ont été identifiées principalement aux États-Unis. Les stratégies de dépistage évaluées étaient hétérogènes, et la plupart d'entre elles concernait le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* combiné au dépistage de l'infection à *C. trachomatis* ; seules deux études portaient spécifiquement sur le dépistage des gonococcies (149,150).

La plupart des études intégraient une évaluation économique des programmes de dépistage. Elle consistait à identifier, évaluer et comparer les coûts de mise en œuvre des programmes et les bénéfices attendus, en termes d'infections nouvellement diagnostiquées, de précocité de diagnostic, de complications évitées et d'accès aux soins adapté.

Les programmes de dépistage évalués dans les études portaient sur des populations spécifiques ou étaient mis en œuvre dans des environnements particuliers.

2.1 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* dans certaines populations : analyse de l'efficacité et de l'efficience

2.1.1 Stratégies de dépistage parmi la population incarcérée

Aux États-Unis, les données épidémiologiques indiquent des taux de prévalence des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* plus élevés parmi les personnes incarcérées que dans la population générale, comme dans la plupart des pays développés.

Kraut-Becher *et al.*, ont mis en œuvre une modélisation évaluant l'efficacité et le coût d'un programme de dépistage de ces infections dans cette population (151). Cette étude fait suite aux directives de la Commission nationale de santé des centres de détention qui recommande le dépistage systématique de ces deux IST, afin de réduire le portage de ces infections dans cette population, prévenir les complications et diminuer le risque de transmission de l'infection par le VIH.

Les trois stratégies de dépistage évaluées étaient : le dépistage systématique des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, le dépistage systématique de l'infection à *C. trachomatis* uniquement et le traitement probabiliste en fonction de la symptomatologie. Pour les 3 stratégies, un test par amplification génique a été mis en œuvre à partir d'un prélèvement urinaire. La méthodologie de l'étude est présentée dans les *tableaux 17 et 18*.

▀ Coût-efficacité des 3 stratégies de dépistage chez les femmes :

Le dépistage systématique de l'infection à *C. trachomatis* était une alternative rentable par rapport au traitement probabiliste, pour un taux de prévalence de 8 % : 22 cas d'infections à *C. trachomatis* supplémentaires ont pu être traités par rapport au traitement probabiliste, et le nombre de cas d'infections par le VIH attribuable à cette IST a diminué (0,7 vs 0,9). Le coût par cas traité a été évalué à 267 \$ par individu, alors que le coût du traitement probabiliste était de 45 \$ par individu.

Le coût du dépistage systématique des infections à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* était supérieur à celui du dépistage de l'infection à *C. trachomatis* seule. Le dépistage systématique des deux IST était une stratégie coût-efficace dans le cas d'un taux de prévalence supérieur à 9,1 %.

▀ Coût-efficacité des 3 stratégies de dépistage chez les hommes :

Le dépistage systématique des infections à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* était plus efficace (100 cas supplémentaires d'infections à *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* dépistés et 0,1 cas d'infection par le HIV) que les deux autres stratégies, mais générait un coût par cas traité de 650 \$ de plus que le dépistage de l'infection à *C. trachomatis* uniquement.

Quelle que soit la stratégie de dépistage, les analyses de sensibilité montraient que le traitement probabiliste était, d'un point de vue économique, la stratégie la plus rentable.

L'étude ne permettait pas d'évaluer le rapport coût-efficacité des stratégies comparées. Les conclusions montraient, cependant, que l'efficacité d'un programme de dépistage en milieu carcéral dépendait du moment de la réalisation du dépistage et du délai d'obtention des résultats. La mise en place d'un tel programme posait aussi le problème de l'acceptabilité du test de dépistage qui limite le choix de la technique, de la notification au partenaire et du respect de la confidentialité dans un environnement clos.

2.1.2 Stratégies de dépistage parmi la population jeune en formation professionnelle

L'étude de Lifson *et al.* concernait la mise en œuvre d'un programme de dépistage des infections *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et Syphilis, chez des jeunes issus de centres nationaux de formation professionnelle aux États-Unis (152). La population d'étude a été randomisée parmi les 54 sites participants à l'étude entre 1995 et 1996, (N = 12 881 jeunes). La méthodologie et les résultats sont présentés dans le *tableau 17*.

Chez les femmes, le taux de positivité à *C. trachomatis* était de 9,2 %, de 2,7 % pour *N. gonorrhoeae* et de 0,4 % pour la syphilis. Les taux d'infection à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* étaient significativement plus élevés dans la population afro-américaine²² (respectivement, 4,3 % [$p < 0,001$] et 12 %, [$p < 0,001$]). L'infection à *C. trachomatis* était plus fréquente chez les jeunes femmes de moins de 17 ans.

Chez les hommes, le taux de positivité pour la syphilis était de 0,1 %, et le taux de positivité des tests urinaires par leucocyte estérase (LE) était de 4,8 %, soit 298 étudiants. Parmi ces 298 étudiants, un test de dépistage de *N. gonorrhoeae* a été effectué sur 116, et le taux de positivité était de 14 %, soit 16 étudiants.

Malgré d'importantes limites, cette étude montrait que le dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* était pertinent dans la population féminine jeune, en formation professionnelle, socialement et économiquement défavorisée ayant un accès limité aux soins. Elle n'a pas évalué son acceptabilité ni son coût.

²² Les données nationales de surveillance confirmaient les taux élevés de prévalence dans la population féminine âgée de 15 à 19 ans, d'origine afro-américaine pour ces 3 IST.

Tableau 17. Méthodologie et résultats des études évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans certaines populations.

Pays, année, Réf	Schéma de l'étude	Environnement	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Kraut-Becher <i>et al.</i> , 2004, États-Unis (151)	Modélisation	Population carcérale.		<p>Programme de dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng), <i>C. trachomatis</i> (Ct).</p> <p>3 stratégies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - S1 : dépistage systématique Ng + Ct ; - S2 : dépistage systématique Ct ; - S3 : traitement probabiliste. <p>Tests par TAAN sur prélèvements urinaires (BD ProbeTec™).</p> <p>Comparateur : absence de tests dépistage et prise en charge syndromique.</p>	<p>Chez les femmes : <u>Comparaison S2 vs S3</u> Nombre de cas de Ct traités en plus : 22 cas ; Nombre de cas HIV évités dus à Ct : 0,7. <u>Comparaison S1 vs S2</u> Nombre de cas (Ct et Ng) traités en plus : 12 cas.</p> <p>Chez les hommes : <u>Comparaison S1 vs S2</u> Nombre de cas (Ct et Ng) traités en plus : 100 cas ; Nombre de cas HIV évités dus à Ct ou Ng : 0,1.</p>	<p>Étude de très faible qualité méthodologique. Les hypothèses relatives à la proportion et aux complications évitées étaient les mêmes pour les deux IST. Résultats biaisés par le traitement préventif de ces deux IST pour un nombre important d'individus.</p>
Lifson <i>et al.</i> , 2001, États-Unis (152)	Étude prospective randomisée	Centres nationaux de formation professionnelle pour jeunes défavorisés.	<p>N = 12 881 Jeunes âgés entre 16 et 24 ans, défavorisés socialement et économiquement, exclus du système scolaire classique, en formation professionnelle, sans problèmes médicaux ou comportementaux</p>	<p>Programme de dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng), <i>C. trachomatis</i> (Ct) et syphilis – population randomisée.</p> <p>Examen préalable au dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les femmes : examen pelvien puis tests de dépistage ; - pour les hommes : test urinaire par leukocyte esterase (LE). <p>Tests de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - culture et TAAN pour Ng ; - enzyme immunoassays ou TAAN pour Ct ; - sérologie pour la syphilis. 	<p>N = 12 881 jeunes</p> <p>Chez les femmes : - taux de positivité à Ct : 9,2 % (IC 95 % : [8 % – 10,3 %]) ; - taux de positivité à Ng : 2,7 % (IC 95 % : [2 % – 3,4 %]). - taux de positivité pour la syphilis : 0,3 % (IC 95 % : [0,2 % – 0,4 %])</p> <p>Chez les hommes - taux de positivité pour la syphilis : 0,1 % - taux de positivité pour le test urinaire par LE : 4,8 % soit 298 (IC 95 % : 1,5-8,1 %). Recherche Ng sur 298 (LE positif) : 116 tests effectués et 16 positifs (14 %).</p>	<p>Population randomisée – ajustement de l'échantillon d'étude</p> <p>Limites : - étude rétrospective (analyse de dossiers) données manquantes et surestimation des taux de prévalence ; - absence d'analyse des facteurs de risque ; - performances des tests utilisés.</p>

Tableau 18. Méthodologie des études économiques évaluant les programmes de dépistage de l'infection à <i>N. gonorrhoeae</i> dans certaines populations.				
Pays, année, Réf	Type d'étude	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Caractéristiques méthodologiques
Kraut-Becher <i>et al.</i> , 2004, États-Unis (151)	Étude coût-efficacité (modélisation)	Population carcérale.	Programme de dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng), <i>C. trachomatis</i> (Ct) dans la population carcérale. Tests par TAAN sur prélèvements urinaires.	<p>Population : population carcérale – cohorte hypothétique.</p> <p>Perspective : système de santé.</p> <p>Sources de données : études publiées (dollar américain, 2002).</p> <p>Critères d'efficacité et coûts mesurés : coût des complications, coût lié à la transmission de nouveaux cas d'infections par le VIH, coûts médicaux liés aux tests et au traitement, coût du personnel.</p> <p>Sensibilité : oui (hypothèses du modèle).</p> <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la méthodologie de l'étude ne permet pas d'évaluer le coût-efficacité des 3 stratégies comparées ; - les hypothèses relatives aux complications pour l'infection à Ng ont été estimées à partir de celles liées à l'infection à Ct, ce qui génère une surestimation du coût des complications pour cette IST ; - la faiblesse de la qualité méthodologique de cette étude limitait fortement la portée des résultats.

2.2 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans certaines structures d'offre de soins et de dépistage : analyse de l'efficacité et de l'efficience

Parmi les structures d'offre de soins dont le rôle pourrait être développé dans le cadre du dépistage à l'initiative de professionnels de santé, les centres de dépistages des IST, les centres de soins privés, et les services d'urgences hospitalières ont fait l'objet d'études spécifiques aux États-Unis.

2.2.1 Centres publics de prise en charge des IST

L'étude de Farley *et al.* évaluait l'impact d'un programme de dépistage combiné *N. gonorrhoeae/C. trachomatis* dans un centre public de prise en charge de l'infection par le VIH à la Nouvelle-Orléans (153). Tous les patients pris en charge dans cette structure de soins et séropositifs pour le VIH étaient éligibles.

Le test de dépistage utilisé était un test multiplex *N. gonorrhoeae/C. trachomatis* par amplification génique réalisé à partir d'un prélèvement urinaire (TAAN par LCR urinaire). Les résultats ont été comparés aux taux de prévalence de ces IST, dans le bassin de population pour des personnes âgées de 18 à 29 ans sans symptômes d'IST. Enfin, le nombre de cas d'infections par le VIH évité a été estimé à partir du modèle de Chesson et Pinkerton élaboré en 2000. La méthodologie est présentée dans le *tableau 19*.

Durant la période de l'étude, 34 837 personnes ont été prises en charge dans le centre et 2 629 tests ont été effectués, (soit 7,5 % de l'ensemble des visites). Après l'élimination des tests effectués en doublons par le laboratoire et des personnes testées plusieurs fois (visites multiples), 837 personnes ont été dépistées sur une période de 12 mois.

Sur l'ensemble de la période d'étude, 1,7 % (46/2 629) des tests étaient positifs à *N. gonorrhoeae* et 2,1 % (56/2 629) à *C. trachomatis*. Les résultats n'étaient pas différents en fonction du sexe ou de l'origine ethnique de la personne ; cependant, le nombre de tests positifs diminuait fortement avec l'âge (de 4,8 % chez les personnes de 15-19 ans à 1,2 % chez les personnes de plus de 35 ans). Les taux de prévalence de ces deux IST, dans la population des centres de prise en charge de l'infection à VIH, étaient différents de ceux du bassin de population, pour la population âgée de 18 à 29 ans : le taux de prévalence de l'infection à *N. gonorrhoeae* était plus élevé dans les centres que celui du bassin de population (3,1 % vs 2,4 %, AOR : 1,6 p = 0,11), à l'inverse, le taux de prévalence de l'infection à *C. trachomatis* était moins élevé dans les centres que celui du bassin de population (5,4 % vs 10,5 %, AOD : 0,6 p < 0,01).

Selon les résultats du modèle, le traitement de 46 cas d'infections à *N. gonorrhoeae* permettait d'éviter 4,5 cas de transmission de l'infection par le VIH chez les partenaires ; le traitement de 56 cas d'infection à *C. trachomatis* permettait d'éviter 4,5 cas de transmission de l'infection par le VIH chez les partenaires.

Les analyses de sensibilité montraient que, même si les taux de prévalence des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* chez les personnes séropositives pour le VIH étaient relativement faibles (< 1 %), le dépistage de ces infections contribue à éviter la transmission de l'infection par le VIH.

Par ailleurs, le coût du test de dépistage par TAAN sur prélèvement urinaire a été évalué à 40 \$, et le coût par cas évité de transmission de l'infection par le VIH a été estimé entre moins de 5000 \$ et plus de 45 000 \$ en fonction des scénarios considérés ; le coût de traitement de l'infection par le VIH sur la durée de vie était estimé, en 1997, à plus de 195 000 \$. L'étude concluait que le dépistage en routine des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* chez les personnes séropositives pour le VIH était rentable, même dans le cas d'un taux de prévalence inférieur à 1 %.

Cette étude a permis de montrer la faisabilité et l'acceptabilité d'un dépistage en routine des IST, chez les patients séropositifs pour le VIH pris en charge dans ces structures. La représentativité de la population d'étude était cependant limitée, en raison des caractéristiques de la population prise en charge dans le centre étudié qui différaient de celle

des autres centres. Les autres limites de l'étude étaient que les patients à risque ont pu être testés de façon prioritaire, la réalisation de tests en doublon, la possibilité de réinfection durant la période d'étude, ainsi que l'absence de réelle évaluation économique.

L'étude de Rieg *et al.* portait sur la population HSH, séropositive pour le VIH, consultant dans un centre public de prise en charge de l'infection par le VIH situé en milieu urbain aux États-Unis (154). Elle avait pour objectifs : d'identifier les stratégies de dépistage les plus performantes des infections à *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et syphilis dans cette population, d'examiner la prévalence et l'incidence, d'identifier les facteurs prédictifs de l'incidence et de déterminer les coûts liés aux différentes stratégies de dépistage.

L'étude a été conduite entre avril 2004 et septembre 2006, dans un des deux centres inclus dans le protocole. Tous les patients HSH séropositifs pour le VIH, âgés de plus de 18 ans, sans symptômes d'IST, et consultant régulièrement, étaient éligibles. Différents types de tests et de techniques ont été utilisés, en fonction de l'infection recherchée et de la localisation des prélèvements effectués. Les facteurs prédictifs d'IST ont été évalués par autoquestionnaire. La méthodologie est présentée dans les *tableaux 19 et 20*.

Entre avril 2004 et mars 2005, 212 individus ont effectivement été dépistés pour ces 3 IST. Les caractéristiques de la population d'étude étaient similaires à celle prise en charge dans l'autre centre. L'intervalle médian entre la 1^{re} et la 2^e visite était de 190 jours, et de 192 jours entre la 2^e et la 3^e visite. Durant l'ensemble de la période de l'étude (l'étude avril 2004 et septembre 2006), 571 patients ont été effectivement dépistés, soit un total de 4 870 tests.

Parmi les 212 individus, 13 étaient positifs pour *N. gonorrhoeae*, 11 pour *C. trachomatis* et 6 concernant la syphilis ; 68 % des infections ont été localisées au niveau pharyngé ou rectal, mais une seule a été identifiée grâce à l'utilisation des TAAN.

Le taux de prévalence de ces 3 IST a été estimé, dans la population d'étude, à 14 % (n = 29 ; IC 95 % : [9 % – 19 %]), et l'incidence des nouvelles infections à 20,8 cas pour 100 personnes par an (IC 95 % : [14,8 – 28,4 cas pour 100 personnes par an]).

Les facteurs prédictifs significatifs de ces trois IST étaient : le jeune âge, un taux de lymphocytes CD4 élevé et la consommation de marijuana.

Le coût de la stratégie fondée sur un dépistage par an, pour l'ensemble de la population HSH séropositive pour le VIH, a été estimé à 10 681 \$ par cas d'infection identifié, et à 7 304 \$ par cas d'infection identifié si le dépistage était limité à la population HSH, séropositive pour le VIH, sexuellement active dans les 6 mois précédant le test. Il n'y avait pas d'impact significatif sur le coût du dépistage si la fréquence de dépistage était de deux tests par an. En outre, environ la moitié des cas d'IST, nouvellement identifiés (46 %), l'ont été lors de la 2^e visite (6 mois environ après le premier test). Les bénéfices en termes d'infections nouvellement diagnostiquées étaient donc supérieurs dans le cas de la réalisation de deux tests par an, et cela pour un coût acceptable. L'analyse n'a cependant pas permis de comparer l'efficacité des différentes stratégies mises en œuvre.

Cette étude constituait une des seules études longitudinales conduites dans cette population ; le taux d'incidence et de prévalence évalués pour les infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* étaient similaires à ceux retrouvés dans les études prospectives. Les résultats montraient d'une part, le caractère asymptomatique de ces IST et les réservoirs d'infections qu'elles constituent, et, d'autre part, l'importance de la mise en œuvre de tests de dépistage dans différentes localisations.

Les principales limites concernaient la faiblesse de la taille de l'échantillon, le manque de performance des tests mis en œuvre dans les localisations pharyngées et rectales, la difficulté d'évaluer l'efficacité et le coût de ces stratégies en fonction de chaque IST, et la faiblesse méthodologique de l'évaluation économique.

Selon les conclusions, le dépistage en routine des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* et de la syphilis était justifié pour cette population, et ne devait pas être restreint aux hommes sexuellement actifs ou ayant eu des comportements à risque. Même si l'analyse n'a pas permis de déterminer la fréquence de tests en fonction de l'évaluation de l'efficacité de chacune des stratégies comparées, elle suggère que les bénéfices en termes

d'infections nouvellement identifiées augmentent avec la fréquence annuelle des tests, pour un coût acceptable.

Au total, les données fournies par les études de Farley *et al.* (153) et de Rieg *et al.* (154) confirmaient les recommandations des CDC préconisant le dépistage en routine des IST chez les personnes séropositives pour le VIH.

Tableau 19. Méthodologie et résultats des études évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans les centres de prise en charge de l'infection par le VIH aux États-Unis.

Pays, année, Réf	Schéma de l'étude	Environnement	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Farley, <i>et al.</i> , 2003, États-Unis (153)	Étude prospective non contrôlée	Centre public de prise en charge de l'infection par le VIH.	Patients séropositifs à l'infection par le VIH. N = 2 629, le nombre de tests de dépistage effectués (Ng et Ct). Étude conduite entre octobre 1998 et juin 2001.	Dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng) et <i>C. trachomatis</i> (Ct) par l'utilisation des TAAAN sur prélèvement urinaire.	N = 2 629 tests de dépistage Ng/Ct. N = 837 individus dépistés sur 12 mois. Taux de positivité pour Ng : N = 46/2 629 (1,7 %). Taux de positivité pour Ct : N = 56/2 629 (2,1 %). Nombre de cas d'infections par le VIH évité : 9 cas. Données économiques relatives : coût du dépistage et coût par cas d'infection par le VIH évité.	Étude de faible niveau de preuve. Population non randomisée. Les résultats ne prennent pas en compte les tests effectués en doublons et les personnes dépistées plusieurs fois. Pas de réelle évaluation économique.
Rieg, <i>et al.</i> , 2008, États-Unis (154)	Étude longitudinale	Centres publics de prise en charge de l'infection par le VIH – milieu urbain.	N = 281 patients, HSH, séropositifs pour le VIH.	Dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng) et <i>C. trachomatis</i> (Ct) dans différentes localisations et utilisation des tests adaptés. Pour Ng : - pharynx : culture et TAAAN ; - rectum : culture et TAAAN ; - urines : TAAAN. Dépistage en routine de l'infection à Ct par TAAAN. Dépistage en routine de la syphilis par sérologie. Tests répétés 6 mois et 12 mois après le test initial.	N = 212 patients dépistés Nombre de cas positifs Ng : 13. Nombre de cas positifs Ct : 11. Nombre de cas positifs syphilis : 6. Taux de prévalence dans la population d'étude : 14 % (n = 29 ; IC 95 % : [9 % – 19 %]). Incidence des nouvelles infections : 20,8 cas pour 100 personnes par an (IC 95 % : [14,8 % – 28,4 % cas pour 100 personnes par an]).	Limite : l'étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité ni l'efficience des différentes stratégies de dépistage en fonction de chacune des IST.

Tableau 20. Méthodologie des études économiques évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans les centres de prise en charge de l'infection par le VIH aux États-Unis.

Pays, année, Réf	Type d'étude	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Caractéristiques méthodologiques
Rieg, et al., 2008, États-Unis (154)	Étude de coût	Patients HSH, séropositifs pour le VIH se présentant dans un centre de prise en charge VIH.	Dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng) et <i>C. trachomatis</i> (Ct) et de la syphilis.	<p>Population : HSH, séropositifs pour le VIH. Perspective : ? Sources de données : coûts de prise en charge des tests de laboratoire (2007). Critères d'efficacité et coûts mesurés : coût par cas détecté ; coût de l'ensemble des tests/nombre de cas identifiés. Sensibilité : Limites : étude de faible qualité méthodologique ne permettant pas de distinguer le coût spécifique aux différentes IST.</p>

2.2.2 Centres de soins privés de prise en charge des IST

L'étude de Bernstein *et al.* (149) portait sur l'évaluation d'un programme de dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* pour les femmes âgées de 15 à 35 ans, dans des centres de soins privés de prise en charge des IST aux États-Unis.

L'évaluation de ce programme, élaboré entre 1999 et 2002, était fondée sur 6 stratégies de dépistages élaborées en fonction de critères d'âge et des facteurs de risque (partenaires multiples, grossesse, usage de drogues) :

S1 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 25 ans.

S2 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 30 ans.

S3 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 25 ans avec facteurs de risque (grossesse, usage de drogues, partenaires multiples).

S4 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 30 ans avec facteurs de risque (grossesse, usage de drogues, partenaires multiples).

S5 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 25 ans ou présentant des facteurs de risque (grossesse, usage de drogues, partenaires multiples).

S6 : dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 30 ans ou présentant des facteurs de risque (grossesse, usage de drogues, partenaires multiples).

Les bénéfiques du programme ont été évalués en fonction des complications évitées, du risque de transmission au partenaire et du coût lié aux complications évitées. La méthodologie est présentée dans les *tableaux 21 et 22*.

Le taux de prévalence de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans la population prise en charge de ces centres de soins était de 3 % (IC 95 % : [2,7 % – 3,2 %]) ; l'absence de dépistage correspondait donc à 300 infections non traitées.

Le dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 30 ans ou présentant des facteurs de risque apportait le plus de bénéfiques, en termes d'infections nouvellement traitées.

D'un point de vue économique, aucune stratégie n'était rentable par rapport à l'absence de dépistage. Le dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 25 ans avec facteurs de risque (grossesse, usage de drogues, partenaires multiples) était la stratégie la plus rentable avec un coût de 535 \$ par nouveau cas traité.

Selon les analyses de sensibilité, l'absence de dépistage restait la stratégie la plus rentable, sauf si le coût des complications dépassait 1 342,60 \$ par cas non traité.

Par ailleurs, pour un taux de prévalence supérieur à 4,75 %, le dépistage de l'ensemble des femmes âgées de moins de 25 ans avec facteurs de risque devenait la stratégie la plus rentable par rapport à l'absence de dépistage. En outre, le choix du test de dépistage avait également un impact sur la rentabilité des différentes stratégies évaluées (coût du test, acceptabilité).

La faiblesse méthodologique de cette modélisation limitait la portée des résultats. Si l'étude a permis de montrer l'intérêt d'un tel programme, elle ne permettait pas réellement d'évaluer l'acceptabilité ni l'efficacité des différentes stratégies comparées.

Selon les conclusions de l'étude, le dépistage ciblé des infections à *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* chez les jeunes femmes âgées de 15 à 35 ans était une stratégie coût-efficace dans une population à forte prévalence d'IST, comme cela peut être le cas dans les services d'urgences.

Tableau 21. Méthodologie de l'étude évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans les centres de soins privés de prise en charge des IST aux États-Unis.

Pays, année, Réf	Schéma de l'étude	Environnement	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Bernstein <i>et al.</i> , 2006, États-Unis (149)	Modélisation	Centres de soins privés de prise en charge des IST.	Femmes : âge (15-35 ans), facteurs de risque N = 10 000	6 stratégies de dépistages élaborées en fonction de critères d'âge et des facteurs de risque . Tests : TAAN sur prélèvement urinaire.	Bénéfices du programme : complications évitées, risque de transmission au partenaire, coût lié aux complications évitées.	Étude à faible niveau de preuve. Population d'étude non représentative (surestimation des taux de prévalence).

Tableau 22. Méthodologie de l'étude économique évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans les centres de soins privés de prise en charge des IST aux États-Unis.

Pays, année, Réf	Type d'étude	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Caractéristiques méthodologiques
Bernstein <i>et al.</i> , 2006, États-Unis (149)	Étude coût-efficacité	Femmes âgées de 15 à 35 ans se présentant dans un centre de dépistage des IST du secteur privé.	Évaluation des bénéfices du programme en termes de prise en charge thérapeutique adaptée et de complications évitées. Évaluation médico-économique des 6 stratégies de dépistage comparées en fonction des critères d'âges et des facteurs de risque. Tests : TAAN sur prélèvement urinaire.	Population : femmes âgées de 15 à 35 ans. Perspective : centre de soins. Sources de données : dollar américain, 2003. Critères d'efficacité et coûts mesurés : nombre de complications évitées dues à une infection non traitée, nombre de transmissions au partenaire évitées, coûts médicaux et non médicaux directs liés aux complications (non prise en compte des coûts indirects), coût des tests. Sensibilité : taux de prévalence, probabilité de traitement de nouveaux cas, probabilité et coût des complications, coût des tests. Limites : étude de coût seulement – pas d'évaluation coût-efficacité des différentes stratégies. Surestimation des coûts liée à une surestimation du taux de prévalence. Utilisation des coûts et de l'incidence des complications liées à l'infection à <i>C. trachomatis</i> .

2.2.3 Service d'urgence en milieu urbain

Aux États-Unis, la mise en place de programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae*, souvent combinée au dépistage d'autres IST, se justifie par les taux élevés de prévalence des IST dans les services d'urgence situés en milieu urbain.

Entre 2002 et 2007, trois études ont été publiées évaluant la faisabilité et l'intérêt de tels programmes (150,155,156) ; seule l'étude d'Aledort *et al.* 2005, portait spécifiquement sur l'infection à *N. Gonorrhoeae*, l'étude de Mehta *et al.* concernait le dépistage combiné *N. gonorrhoeae/C. trachomatis* et l'étude de Silva *et al.* portait sur le dépistage de l'infection par le VIH et d'autres IST.

Aledort *et al.* (150) et Mehat *et al.* (155) ont mis en œuvre une étude de type coût-efficacité, et l'étude de Silva *et al.* (156) évaluait l'efficacité et le coût des stratégies de dépistage. Ces études portaient sur différents types de dépistage : dépistage en routine Aledort *et al.* et Silva *et al.*, dépistage ciblé pour celle de Mehat *et al.* (155). Toutes étaient caractérisées par un faible niveau de preuve (études descriptives non contrôlées ou modélisations).

La méthodologie et les principaux résultats de ces études sont détaillés dans les *tableaux 23 et 24*.

L'étude de Aledort *et al.* (150) comparait l'efficacité de 5 stratégies de dépistage de l'infection à *N gonorrhoeae*, spécifiquement en fonction du mode de prélèvement (urinaire, endocervical, et vaginal), de la méthode de prélèvement (autoprélèvement ou prélèvement effectué par un professionnel de santé) et du type de technique utilisée (microscopie, TAAN et tests rapides par la méthode immunochromatographique). Ces stratégies étaient proposées en routine à des jeunes femmes de 15 à 29 ans, se présentant dans un service d'urgence situé en milieu urbain à forte prévalence d'IST.

Le bénéfice des stratégies était évalué en fonction de l'impact sur le nombre de complications évitées, dues à une atteinte inflammatoire pelvienne liée à l'infection. La population d'étude était représentative des patientes se présentant aux urgences dans cette tranche de population. En outre, les hypothèses retenues quant à la probabilité de complications, suite à une inflammatoire pelvienne liée à l'infection à *N gonorrhoeae*, étaient concordantes avec les avis d'experts et les données présentées par le CDC.

La stratégie de dépistage, mise en place à partir d'un prélèvement urinaire utilisant les TAAN, apportait le plus de bénéfices en termes d'infections nouvellement diagnostiquées et de complications évitées. Ce résultat avait pour principale limite l'incertitude concernant la fréquence et la gravité des complications dues à une atteinte inflammatoire pelvienne, en cas de gonococcie. En outre, l'étude ne permettait pas d'évaluer le degré d'acceptabilité des différents modes de prélèvement et donc des tests proposés.

D'un point de vue économique, la stratégie de dépistage, mise en œuvre à partir d'un prélèvement urinaire utilisant les TAAN, permettait d'éviter 1 247 cas d'atteintes inflammatoires pelviennes par an, augmentait la qualité de vie au-delà d'un mois et générerait 177 \$ d'économies par cas évité. La stratégie, utilisant les tests rapides à partir d'un prélèvement effectué par un professionnel de santé, permettait d'éviter 220 cas de plus, mais générerait un ratio coût-efficacité de 6 490 \$ par QALY.

Les résultats étaient sensibles à la variation du taux d'incidence de l'infection, à la proportion de femmes positives à l'infection non traitées immédiatement, aux délais de rendu des résultats, aux caractéristiques des tests en termes de performance et à la variation du coûts des tests. Le taux d'acceptabilité, en fonction du mode de prélèvement (plus ou moins invasif), et donc le type de test de dépistage mis en œuvre, influait à la fois sur l'efficacité et sur le coût des différentes stratégies de dépistage (157).

L'étude de Mehta *et al.* comparait également l'efficacité et le coût de 5 stratégies de dépistage concernant à la fois l'infection à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* (155). Ces stratégies de dépistage ciblées concernaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 31 ans, pris en charge dans un service d'urgence situé en milieu urbain à forte prévalence d'IST. Les stratégies mises en œuvre étaient fonction du caractère symptomatique ou

asymptomatique de la personne, des facteurs de risque (évalués à partir d'un questionnaire), de la mise en œuvre ou pas d'un test de dépistage (traitement de masse vs dépistage par LCR urinaire), et du traitement systématique des personnes sous traitement antibiotique, sans test de dépistage.

Ces stratégies ne permettaient pas réellement d'évaluer l'impact d'un programme de dépistage, en termes d'infections nouvellement diagnostiquées, de précocité de la prise en charge (et de complications évitées), ni de traitement adapté. En outre, elles portaient sur le dépistage combiné de deux IST, et il était difficile de différencier les bénéfices et les coûts des stratégies de dépistage spécifiques aux gonococcies.

L'étude de Silva *et al.* (156) portait sur le dépistage combiné des infections à *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et VIH, dans un service d'urgences en milieu urbain. La population de patients était majoritairement noire ou hispanique et économiquement défavorisée. Le taux de prévalence des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* dans le bassin de population de l'hôpital était de 5 à 8 fois plus élevé que le taux national.

Tous les patients âgés de 15 à 25 ans étaient considérés comme éligibles pour l'étude (à l'exception de ceux dans un état de santé critique, un état psychiatrique instable, sous influence d'alcool ou de drogues, les personnes incarcérées, les personnes infectées par le VIH).

Parmi les 11 716 patients ayant fréquenté les urgences sur la période d'étude, 791 patients (7,1 %) étaient éligibles au test de dépistage multiplex, effectué à partir d'un prélèvement urinaire, et 386 d'entre eux (48,8 %) ont accepté le test ; 320 ont effectivement été testés (82,9 %).

Parmi ces 320 patients, 16 (5 %) étaient positifs à *N. gonorrhoeae*, 38 (11 %) à *C. trachomatis* et 6 (1,9 %) aux deux infections.

Les taux de positivité pour ces deux IST étaient plus élevés chez les femmes (17,8 % vs 9,8 %) et les patients noirs non hispaniques (19,5 %), ainsi que les patients âgés de 15 à 19 ans par rapport à ceux âgés de 20 à 25 ans (20,4 % vs 12,3 %).

Le coût par individu infecté (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ou les deux) était de 1736 US\$; le coût du programme de dépistage global VIH/IST était de 14 340 \$.

Cette étude présentait certaines limites :

- Les coûts du dépistage ne permettaient pas de différencier ceux liés spécifiquement à *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ou au VIH.
- La prévalence de patients infectés par *N. gonorrhoeae* ou/et *C. trachomatis* non diagnostiqués pouvait être différente entre la population de patients testés et ceux qui refusaient de l'être : il apparaissait donc difficile de généraliser cette prévalence.
- Dans l'analyse menée, chaque visite d'un patient aux urgences était assimilée à un patient unique. Il est probable que certains patients aient eu plusieurs propositions de tests ou aient refusé plusieurs fois le test.
- La population de patients se présentant aux urgences dans cette étude n'était pas représentative.

Tableau 23. Méthodologie et résultats des études évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* aux urgences.

Pays, année, Réf	Schéma de l'étude	Environnement	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Aledort <i>et al.</i> , 2005, États-Unis (150)	Modèle de Markov	Service d'urgence – milieu urbain. Prévalence Ng évaluée à 6 % chez les femmes âgées de 18 à 31 ans.	Cohorte hypothétique de 10 000 femmes âgées de 15 à 29 ans – sexuellement actives – exclusion des femmes enceintes.	Dépistage en routine de l'infection à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng) par l'utilisation d'un des cinq tests non invasifs ou tests rapides suivants : S1 : prélèvement endocervical par microscopie ; S2 : TAAN sur urines ; S3 : TAAN sur prélèvement endocervical ; S4 : test rapide (RIS) à partir d'un prélèvement vaginal effectué par un professionnel de santé ; S5 : Test rapide (RIS) à partir d'un autoprélèvement vaginal. Comparateur : pas de dépistage.	Nombre d'atteintes inflammatoires pelviennes évitées. La stratégie 2 (prélèvement urinaire analysé par TAAN) permet d'éviter 1 247 cas d'atteintes inflammatoires pelviennes par an – comparateur : pas de dépistage.	Étude à faible niveau de preuve. Critère de jugement contestable en raison des incertitudes sur l'histoire naturelle de la maladie.
Silva <i>et al.</i> , 2007, États-Unis (156)	Étude prospective non contrôlée	Service d'urgence à but non lucratif. Taux de prévalence Ng et Ct de 5 à 8 fois plus élevé/taux national.	N = patients âgés de 15 à 25 ans pour le dépistage Ng + Ct. Patients âgés de 15 à 54 ans pour le dépistage du VIH.	Dépistage en routine des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> (Ng) et <i>C. trachomatis</i> (Ct) par l'utilisation des TAAN sur prélèvement urinaire. Dépistage de l'infection par le VIH.	Taux d'acceptation du dépistage (Ng et Ct). N = 320 (82,9 %). Taux de positivité pour Ng : N = 16 (5 %). Taux de positivité pour Ct : N = 38 (11 %). Taux de positivité pour les 2 IST : N = 6 (1,9 %).	Étude de faible niveau de preuve. Possibilité de doublons. Population non randomisée.

Tableau 24. Méthodologie des études économiques évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* aux urgences.

Pays, année, Réf	Type d'étude	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Caractéristiques méthodologiques
Aledort <i>et al.</i> , États-Unis (150)	Étude coût-efficacité	Cohorte hypothétique de 10 000 – sexuellement actives – exclusion des femmes enceintes.	Dépistage en routine par l'utilisation d'un des cinq tests non invasifs ou tests rapides suivants : S1 : prélèvement endocervical par microscopie ; S2 : TAAN sur urines ; S3 : TAAN sur prélèvement endocervical ; S4 : test rapide (RIS) à partir d'un prélèvement vaginal effectué par un professionnel de santé ; S5 : Test rapide (RIS) à partir d'un autoprélèvement vaginal. Comparateur : pas de dépistage.	Population : femmes âgées de 15 à 29 ans. Perspective : sociétale. Sources de données : coûts hospitaliers, coûts des techniques de tests (dollars américains 2002). Critères d'efficacité et coûts mesurés : nombre de cas d'atteintes inflammatoires pelviennes évitées, coûts médicaux et non médicaux directs liés aux complications, coût des tests, coûts de prise en charge, qualité de vie, QALY. Sensibilité : taux d'incidence, pourcentage de personnes non traitées immédiatement après un test positif, caractéristiques des tests en termes de performance et de coûts.
Silva <i>et al.</i> , 2007, États-Unis (156)	Étude de coût	Population âgée de 15 à 25 ans se présentant aux urgences.	Évaluation de la faisabilité, de l'efficacité et du coût du dépistage combiné Ng/Ct, en routine aux urgences.	Population : patients âgés de 15 à 25 ans. Perspective : hôpital. Sources de données : coûts hospitaliers (dollar américain, 2004). Coûts mesurés : coût du test, coût du temps passé pour prélever et analyser les résultats, coût du <i>counseling</i> (coûts indirects exclus). Limites : les coûts liés au dépistage spécifique des infections à Ng et Ct étaient calculés sur la base des coûts du dépistage pour l'infection à HIV.

2.3 Stratégies particulières de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* par auto-test à domicile : évaluation économique

L'évolution des techniques a rendu possible le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* par autotest. Ces tests ont été particulièrement utilisés pour le dépistage de l'infection à *C. trachomatis*, au Royaume-Uni et au Danemark.

Aux États-Unis, Bloomfield *et al.*, (158) en 2002 et Smith *et al.* (159) en 2007 ont réalisé deux évaluations économiques de programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* à partir d'autotests.

Bloomfield *et al.* ont évalué la faisabilité d'un programme de dépistage par autotests des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, effectués à domicile au moyen de kits urinaires envoyés par courrier au laboratoire d'analyse (158).

Le programme a été mis en place dans la banlieue de San Francisco, caractérisée par des taux de prévalence élevés des infections à *N. gonorrhoeae* et de la syphilis, ainsi que par une importante communauté d'HSH. Les kits de dépistage étaient proposés en libre-service dans les pharmacies et dans des lieux fréquentés par les HSH. Une campagne de communication a été mise en place auprès de la population cible. Le programme comprenait un système de notification, afin d'organiser la prise en charge des personnes positives. Le coût du programme a été estimé. La méthodologie est présentée dans le *tableau 25*.

Sur les 209 kits distribués, 80 ont été envoyés au laboratoire et 76 ont pu être analysés : 3 tests (3,9 %) étaient positifs à *N. gonorrhoeae* et 1 test (1,3 %) à *C. trachomatis*. Tous concernaient des HSH âgés de 30 à 37 ans.

Le coût global du programme a été évalué à 2 251 \$, et le coût par prélèvement envoyé à 29,93 \$ (en prenant en compte le coût lié à la campagne d'information, mais en excluant le coût lié aux analyses en laboratoire supposé être le même, quel que soit le mode d'acheminement des prélèvements).

Si l'étude a permis de montrer la faisabilité d'un tel programme de dépistage et l'accessibilité pour des populations dont l'accès aux soins est limité, elle mettait également en évidence ses limites :

- les opportunités perdues liées à l'éducation des patients, le *counseling* et la mise en œuvre de tests diagnostiques ;
- l'accès à la prise en charge thérapeutique ;
- le problème de l'anonymat.

Les auteurs précisaient, en outre, que la courte durée du projet pouvait expliquer en grande partie la faiblesse du taux de participation.

L'étude de Smith *et al.*, était une évaluation économique mise en œuvre en 2007, suite à la publication d'études dont les résultats démontraient des taux de sensibilité et de spécificité élevés des autotests (respectivement 90 % et > 99 %), une bonne acceptabilité chez les adolescents et la population jeune. Elle portait sur dépistage combiné des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* par autotests réalisés à domicile, chez les jeunes femmes à risque élevé d'IST.

Selon les auteurs, l'utilisation d'autotests peut contribuer à augmenter la fréquence de réalisation des tests et à diminuer les coûts par rapport à la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage dans une structure de soins, avec un impact en particulier sur les coûts indirects évités (par exemple : temps de transport, de travail ou de formation perdus, parking, garde d'enfants, etc.).

Cette évaluation était fondée sur les données issues d'un essai randomisé contrôlé qui comparait le dépistage combiné *N. gonorrhoeae/C. trachomatis* par autotests à domicile *versus* dans un centre de soins pour les jeunes femmes à risque élevé d'IST (*Detection Acceptability Intervention for STD's in Young women*, DAISY).

Même si la fréquence des tests était plus élevée en cas de dépistage par autotest effectué à domicile, l'efficacité des stratégies en termes de taux d'incidence des deux IST était équivalente. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de ces stratégies en termes de coût. La méthodologie est présentée dans le *tableau 25*.

Sur les 398 jeunes femmes incluses dans l'essai, 388 ont renvoyé le questionnaire : plus d'une patiente sur 5 n'avait pas d'assurance santé, le temps perdu pour se rendre dans le centre de dépistage a été estimé à plus de 2 heures (temps de travail ou de formation perdu), le temps de transport a été estimé à plus de 30 minutes et plus d'une femme sur trois avait des frais de transport, de parking ou autres.

Dans le centre de dépistage, les coûts directs ont été estimés à 49 \$ par test, et les coûts indirects à 62 \$ par test, soit un total de 111 \$ par test. À domicile, les coûts directs ont été estimés à 25 \$ par test.

La fréquence de tests réalisés en particulier sur une population asymptomatique, était significativement plus élevée dans le cas d'un dépistage à domicile ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence entre les taux d'incidence des IST dans les deux groupes (20,4 [intervention] vs 24,1 [contrôle], $p = 0,28$).

La stratégie de dépistage par autotest à domicile était rentable, si les coûts directs et indirects et l'ensemble de la population d'étude étaient pris en compte (le coût total par infection dépistée était estimé à 702 \$ dans le groupe intervention vs 717 \$ dans le groupe contrôle); elle n'était plus rentable si l'on considérait uniquement la population asymptomatique ou bien un sous-groupe de patients (population issue des banlieues, notamment). Les résultats étaient sensibles à une variation du coût des tests à domicile et de la fréquence de tests effectués en centre de dépistage. Les conclusions de l'étude montraient cependant que les coûts indirects constituaient un obstacle à la rentabilité d'un tel programme mis en œuvre dans les centres de dépistage.

Macauley et Creighton., ont évalué la faisabilité et le coût d'un programme de dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* par autotests dans la population féminine en situation de prostitution au Royaume-Uni (160).

L'étude a été réalisée sur une période de 6 mois auprès de cette population, dans un quartier de Londres. Le programme de dépistage a été mis en place par l'équipe d'un centre de santé spécialisé dans la prise en charge des IST : distribution des autotests, recueil de données cliniques et comportementales, information de la population et prise en charge thérapeutique. Entre le 1^{er} juin et le 14 juillet 2007, le test a été proposé à 93 femmes : 40 femmes l'ont accepté (la principale cause de refus était une consultation récente dans un centre de santé). Parmi ces 40 femmes, 3 % étaient positives à *N. gonorrhoeae* et 8 % à *C. trachomatis*.

Le coût des tests a été évalué à 11,50 £ par test, et le coût de la prise en charge globale (dépistage, diagnostic et traitement) a été évalué à 392,50 £ par infection dépistée.

Malgré d'importantes limites méthodologiques, cette étude a montré la faisabilité d'un programme de dépistage par autotests dans cette population particulière ; elle n'a, en revanche, pas permis d'évaluer son efficacité.

Tableau 25. Méthodologie des études économiques évaluant les programmes de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* par autotests.

Pays, année, Réf	Type d'étude	Population, nombre de sujets, critères de sélection	Programmes/stratégies comparées Type de test	Caractéristiques méthodologiques
Bloomfield <i>et al.</i> , 2002, États-Unis (158)	Étude de coût	Bassin de population à forte prévalence d'IST et d'HSH.	Programme de dépistage des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> et <i>C. trachomatis</i> par autotests disponibles en libre-service – campagne d'information de la population cible. Autotests par prélèvements urinaires analysés par TAAN.	Population : bassin de population ciblé. Perspective : ? Sources de données : ? Critères d'efficacité et coûts mesurés : coût des kits, frais de transport, coût du matériel, coût en personnel pour l'assemblage du kit, coût de la campagne d'information. Les coûts liés à l'analyse en laboratoire n'ont pas été pris en compte – coûts identiques quel que soit le mode d'acheminement du prélèvement. Sensibilité : non. Limites : qualité méthodologique de l'étude faible.
Smith <i>et al.</i> , 2007, États-Unis (159)	Étude de coût fondée sur l'essai contrôlé randomisé DAISY	N = 398 jeunes femmes à risque élevé d'IST.	Dépistage des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> et <i>C. trachomatis</i> par autotests à domicile vs autotest en centre de soins. L'efficacité entre les 2 stratégies était identique.	Population : N = 398 jeunes femmes à fort risque d'IST. Perspective : ? Source de données : ? Critères d'efficacité et coûts mesurés : estimation des coûts directs (coût des kits de tests et de leur analyse, frais de port, et coût du personnel de la structure de soins). Estimation des coûts indirects à partir d'un questionnaire. Sensibilité : variables liées aux coûts et paramètres de temps. Limites : qualité méthodologique faible, valorisation des coûts non renseignée.
Macauley et Creighton, 2009 Royaume-Uni (160)	Étude prospective non contrôlée Étude de coût	N = 93 femmes prostituées.	Dépistage des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> et <i>C. trachomatis</i> par autotests à domicile sur une période de 6 mois. Test (BD Probe Tec) par autoprélèvement vaginal. Taux d'acceptabilité : 43 % (40/93). Taux de positivité Ng : 3 %. Taux de positivité Ct : 8 %.	Population : N = 93 femmes personnes en situation de prostitution. Perspective : ? Source de données : ? Critères d'efficacité et coûts mesurés : estimation des coûts directs (coût des kits de tests et de leur analyse, et coût de l'équipe de soins évalué en fonction du temps passé pour le dépistage et la prise en charge). Sensibilité : ? Limites : qualité méthodologique faible, valorisation des coûts non renseignée.

2.4 Synthèse

À l'exception d'une récente étude réalisée au Royaume-Uni, tous les programmes de dépistage étaient mis en place aux États-Unis. Les stratégies évaluées étaient hétérogènes, et la plupart d'entre elles ne portaient pas spécifiquement sur l'infection à *N. gonorrhoeae*. La qualité méthodologique des études était globalement faible.

Certains programmes concernaient des populations particulières : population jeune en formation professionnelle, socialement et économiquement défavorisée, ayant un accès limité aux soins, population carcérale, personnes en situation de prostitution. D'autres étaient mis en place dans des environnements spécifiques : centres de prise en charge des IST et services d'urgence.

Tous les programmes ciblaient une population à forte prévalence d'IST. Ils correspondaient aux recommandations des CDC ou de l'USPSTF qui préconisent le dépistage des gonococcies pour les femmes âgées de moins de 25 ans présentant des facteurs de risque, le dépistage en routine des IST chez les personnes séropositives pour le VIH (HSH ou pas), dans la population carcérale et dans la population ayant recours aux centres de prise en charge des IST. Ces recommandations étaient fondées sur des études épidémiologiques descriptives rapportant des populations où l'incidence de la maladie est élevée. Dans ce domaine, les données étrangères posent un problème de transposabilité à la situation épidémiologique française.

Dans la majorité des études, les tests de dépistage utilisaient les techniques d'amplification des acides nucléiques réalisées à partir de prélèvements urinaire ou vaginal. Toutefois, dans la population des HSH, l'importance de la recherche de l'infection dans les localisations anales et pharyngées a été mise en évidence. Trois études évaluaient la faisabilité d'un programme de dépistage fondé sur l'utilisation de tests à partir d'autoprélèvements.

D'un point de vue économique, l'impact du dépistage des gonococcies sur la prévention de la transmission de l'infection par le VIH, et en termes de coûts de prise en charge évités, a été démontré. Dans les services d'urgence, l'acceptabilité du dépistage, et par conséquent son efficacité et son coût, étaient fortement liés au mode de prélèvement correspondant aux tests utilisés ainsi qu'aux délais de rendu des résultats. Deux études ont mis en évidence la faisabilité et la rentabilité de programmes proposés, dans le cadre de campagnes de dépistage, sur une population ciblée à forte prévalence d'IST par l'utilisation d'autotests à domicile. Enfin, une étude réalisée au Royaume-Uni a montré la faisabilité d'un programme de dépistage par l'utilisation d'autotests chez des travailleuses du sexe.

Au total, les résultats de l'évaluation des différents programmes ne permettent pas de sélectionner les stratégies de dépistage les plus pertinentes dans le contexte épidémiologique français : des données sont nécessaires afin de cibler des populations à risques spécifiques, d'évaluer l'efficacité du dépistage sur des critères de morbidité, et de calculer le coût par complication évitée.

3 Dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France : état des lieux

3.1 Objectifs nationaux

Le groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) recommandait, en 2001, le développement du système de surveillance des gonococcies en vigueur, la prévention et la sensibilisation des populations à risque, le dépistage de populations ciblées, l'information sur les bonnes pratiques de traitement et la prise en charge des partenaires (161).

En 2003, le rapport sur la prévention sanitaire des IST préconisait un renforcement du dispositif de surveillance des IST, une réflexion sur les stratégies de dépistage des IST en recrudescence et celles latentes, ainsi qu'une harmonisation des stratégies de prévention et de traitement (162).

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fixait dans l'objectif 41 « *la réduction de l'incidence des gonococcies et de la syphilis dans les populations à risque, la prévalence des chlamydioses et de l'infection à Herpes simplex virus type 2 (HSV2)* » (163). Elle précisait que l'atteinte de cet objectif nécessitait au préalable la production d'informations épidémiologiques concernant l'incidence des gonococcies chez les personnes à risque et en population générale, ainsi que le maintien et l'amélioration de la surveillance épidémiologique des IST.

Un Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les infections sexuellement transmissibles a été mis en œuvre sur la période 2005 – 2008. Il comportait 5 domaines d'intervention : la prévention, le dépistage, le suivi et la prise en charge thérapeutique, le soutien et l'accompagnement des personnes atteintes, et la lutte contre les discriminations, la mise en œuvre et le pilotage.

Pour le gonocoque, l'axe stratégique défini dans ce programme était la diminution de l'incidence de la gonococcie dans les populations à risque, par l'incitation au dépistage précoce et la prévention des complications (164). Dans cette optique, deux actions étaient fléchées :

- L'incitation au dépistage dans certains groupes cibles (personnes multipartenaires fréquentant des lieux de rencontre, personnes séropositives au VIH, personnes présentant une autre IST), par une communication spécifique envers cette population, notamment auprès des hommes séropositifs pour le VIH et la formation des professionnels.
- La surveillance couplée à d'autres IST (VIH, chlamydia, syphilis) permettant de mieux identifier les populations exposées.

Au terme du programme, et malgré l'absence d'évaluation des actions développées, des progrès restaient à faire dans le domaine de la prévention et du dépistage, et notamment concernant la coordination des actions au niveau du VIH et des IST, auprès de la population considérée à risque, en population générale et dans le domaine du soutien et de l'accompagnement des personnes infectées par le VIH.

En 2006, le rapport du Conseil national du sida, sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France, recommandait de repenser l'organisation du dépistage de l'infection par le VIH en faveur d'un élargissement de l'offre, mais n'abordait pas le problème du dépistage des IST chez les personnes infectées par le VIH. Le même constat peut être établi pour le rapport du groupe d'expert Yéni sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH pour 2006 – 2008 (rapport Yéni de juillet 2008) (165,166).

En 2009, le rapport de la mission RDRs sur la « *Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST* » avait comme objectif principal d'adapter les stratégies de prévention du VIH et des IST (167). Il s'inscrivait dans une approche de réduction des risques qui correspond à une formulation plus explicite de la notion de prévention combinée « *offrir à chacun la possibilité d'utiliser plus de moyens, de s'appuyer sur un système plus robuste et de se donner plus de chances d'être protégé et de protéger les autres* ».

Au total, un suivi des différentes actions et recommandations sur la prévention et le dépistage devrait être mis en place à travers le Plan national de lutte contre le VIH et les IST pour 2009 – 2012. Actuellement en cours de validation, ce plan s'attachera à impulser l'évolution des stratégies de dépistage de l'ensemble des IST, en fonction des zones de prévalence et en direction des populations les plus exposées. Une politique globale de prévention et de dépistage qui intégrera à la fois le dépistage du VIH, des hépatites et des IST sera mise en place à partir de la fusion des CDAG et des CIDDIST, le recentrage de leur activité sur leurs missions initiales et le renforcement de leurs moyens.

3.2 Prévention primaire : une alternative au dépistage

Les principes de la prévention de l'ensemble des IST et des éléments spécifiques au gonocoque sont rappelés au travers d'un état des lieux des programmes, recommandations et rapports élaborés en France.

► Axes stratégiques du programme de lutte contre le VIH et les IST 2005 – 2008

En matière de prévention primaire, les orientations articulent d'une part une stratégie en population générale axée sur l'information, l'éducation, la promotion et une bonne accessibilité des outils et dispositifs de prévention (information, préservatifs, dispositif de dépistage), et, d'autre part, des programmes envers des populations ou groupes prioritaires (population des DFA, migrants, hommes ayant des relations entre hommes, hétérosexuels ayant des pratiques à risque marqué auxquels s'ajoutent des actions en direction des personnes vivant avec le VIH).

La prévention de la transmission du VIH et des IST nécessite la protection des relations sexuelles, y compris orogénitales par le préservatif masculin et féminin, dans tous les cas où les partenaires ne sont pas mutuellement certains d'être séronégatifs pour le VIH et indemnes d'IST (la protection des rapports oropharyngés est minoritaire et hétérogène en fonction de la sexualité des individus ; les données épidémiologiques montrent cependant une augmentation des gonococcies dans les localisations pharyngées). Elle s'appuie sur trois axes complémentaires :

- Au niveau collectif, l'information pour permettre une juste perception des risques, la valorisation et la réaffirmation des comportements de prévention, intégrant le concept de santé sexuelle et le principe de responsabilité de chacun. La communication générale doit également favoriser la tolérance et l'acceptation dans la vie sociale, familiale et affective des personnes séropositives.
- Au niveau de l'individu, la prévention repose sur une juste perception des risques, sur l'adhésion à la norme préventive et sur la capacité à la proposer dans les relations amoureuses et sexuelles.
- La promotion et une bonne accessibilité des outils et dispositifs de prévention (information, préservatifs, dispositif de dépistage), sur l'ensemble du territoire, sont le corollaire indispensable des actions de prévention.

Ces trois axes se déclinent selon des modalités différentes et adaptées pour chacun des groupes prioritaires identifiés et les actions en direction la population générale.

► **Recommandations de la Société française de dermatologie**

Les principales recommandations de la Société française de dermatologie en matière de prévention des IST publiées en 2006 étaient (168) :

- une utilisation systématique du préservatif pour tout rapport sexuel en dehors de la situation de couple stable ;
- une incitation à la possibilité d'alternatives à la sexualité avec pénétration, basées sur les caresses, les frottements ;
- une diminution du nombre de partenaires sexuels en respectant les choix individuels ;
- en cas de symptômes pouvant évoquer une IST, éviter les rapports sexuels ou utiliser des préservatifs de façon systématique ; inciter la personne porteuse d'une IST à en informer son (sa ou ses) partenaire(s).

Les principaux objectifs de la prévention définis dans ces recommandations étaient de promouvoir une sexualité responsable à moindre risque, dans une approche non culpabilisante, en respectant la confidentialité et sans jugement. Les actions de prévention pouvaient être réalisées de façon individuelle en consultation médicale, de façon collective en population générale ou vers des populations ciblées.

► **Priorités définies lors des États généraux de la Prévention**

En 2007, suite aux États généraux de la prévention²³, cinq priorités comprenant quinze mesures ont été définies. Trois priorités sont citées à titre d'exemple :

- Le développement de la prévention dans les lieux de vie que sont l'entreprise et l'école (diffusion d'un guide pour la mise en place de projets académiques et scolaires d'éducation à la santé).
- Le renforcement du rôle des professionnels de santé, dont la formation initiale et permanente inclura l'éducation à la santé.
- Faciliter la mobilisation des associations qui interviennent en prévention.

► **Axes stratégiques de la mission RDRs « *prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST* »**

La mission RDRs coordonnée par G. Pialoux et F. Lert (167) a identifié quatre priorités essentielles :

- Les axes principaux de la prévention
 - Les problématiques de prévention et/ou de dépistage du VIH et des IST sont indissociables dans les groupes à forte co-prévalence.
 - Les préservatifs restent le socle de la prévention du VIH.
 - L'intégration de l'approche *Treatment as Prevention* aux programmes de recherche.
 - La prévention positive : les personnes vivant avec le VIH ont des besoins de prévention spécifiques.
 - Le pacte social contre la pénalisation de la transmission sexuelle du VIH.
 - Le renouvellement de la prévention au regard des outils actuels de communication.
- La place du médical
 - La réappropriation par les soignants des processus de prévention VIH/IST en France est une recommandation majeure du rapport. Il est en effet précisé que les soignants, les médecins, en ville et à l'hôpital disposent aujourd'hui d'une palette de moyens de dépistage et de réduction des risques qui leur donnent un rôle central dans la prévention.
- Les gays/HSH
 - La prévention chez les HSH est définie comme une priorité absolue et urgente.

²³ Les assises nationales des États généraux de la Prévention se sont tenues les 16 et 17 octobre 2006, suite au rapport sur les « stratégies nouvelles de prévention » élaboré par la Commission d'orientation de prévention (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/prevention/sommaire.htm>).

- La création de centres de santé sexuelle LGBT (Lesbiennes, Gays, Bi et Trans), afin de mettre en place des actions de prévention, d'initier un programme de dépistage des IST dans le groupe à risque LGBT, et en particulier, dans la population séropositive au VIH (quels pathogènes, quels tests, quelle périodicité, quel *counseling* ?)
- La gouvernance
 - L'élargissement du champ d'expertise de l'interassociatif TRT5 est proposé.
 - La mise en place d'une nouvelle gouvernance : répartition plus précise des rôles entre la DGS pour les orientations stratégiques et les aspects réglementaires, et l'INPES pour la diffusion et la mise en œuvre des recommandations du Conseil national du sida, de la HAS, du futur rapport Yéni II, et du présent rapport.

► Actions conduites par l'INPES

Plusieurs actions conduites par l'INPES ont été mises en place dans le domaine de l'éducation à la santé, et notamment :

- En 2007, le guide « Éducation à la santé en milieu scolaire : choisir, élaborer et développer un projet », coécrit par l'INPES et la direction générale de l'enseignement scolaire. Il a pour but de faciliter la mise en œuvre de l'éducation à la santé incluant la sexualité dans les écoles et les établissements scolaires.
- En 2006 : un livret sur « L'éducation aux comportements responsables » qui apporte une aide à la mise en œuvre d'actions dans quatre domaines prioritaires, dont l'éducation à la sexualité. Il vise à accompagner les personnels dans leur démarche éducative, à les sensibiliser à ces problématiques et leur proposer des pistes d'action.

Par ailleurs, le programme relatif à la contraception mis en place par l'INPES s'élargit à la sexualité. À noter enfin, que l'information des médecins généralistes sur le VIH et les IST est le sujet le plus récurrent dans les actions mises en place par l'INPES.

► Évaluation de l'impact de la mise en place d'un programme de prévention des gonococcies

Une revue systématique de la littérature étrangère sur les principes de la prévention des IST n'a pas été élaborée pour ce rapport. Nous présentons cependant les résultats d'une évaluation médico-économique de l'impact d'un programme de prévention primaire des gonococcies aux États-Unis. Le programme concernait l'utilisation des préservatifs, la réduction du nombre de partenaires, l'abstinence, le dépistage et le traitement. Il se fondait également sur la mise en place de certaines méthodes de réduction des comportements sexuels à risque : interventions à l'échelle individuelle (ex. : *counseling* défini comme une information conseil personnalisé, éducation, notification des partenaires), de groupes (ex. : éducation sexuelle à l'école), de communautés (campagnes d'information ciblée).

Chesson *et al.* ont évalué l'impact clinique et économique d'un programme de prévention contre l'infection à *N. gonorrhoeae* mis en place entre 1971 et 2003 (169). L'évaluation a été conduite sur la base d'un modèle comparant l'efficacité et le coût-efficacité du programme de prévention *versus* l'absence de prévention (taux d'incidence hypothétique de l'infection en 2003). Seuls les coûts directs médicaux ont été pris en compte. La perspective de l'analyse était celle de la collectivité, et les coûts ont été exprimés en dollars pour l'année 2003, selon un taux annuel d'actualisation de 3 %. Des analyses de sensibilité ont été effectuées.

L'étude montrait que le programme de prévention a généré une diminution de 75 % du taux national d'incidence de l'infection entre 1975 et 2003, et que le nombre de cas de gonococcies évités a été estimé à 32 millions entre 1971 et 2003.

Les résultats montraient que la mise en place d'un tel programme était économiquement justifié, compte tenu du fait que les dépenses engagées dans le programme étaient inférieures aux coûts évités liés à la prise en charge des personnes infectées (60). Selon les analyses de sensibilité, le coût par cas évité pouvait varier de 0 à 405 \$₂₀₀₃ en fonction du

taux d'actualisation, du coût direct médical par cas, de l'estimation de l'impact du programme sur le nombre de cas évités et de l'impact par fonds investis dans le programme de prévention.

En 2008, Chesson *et al.* ont estimé, à partir d'une modélisation, les coûts médicaux directs et indirects par cas de gonococcie évités suite à la mise en place de programmes de prévention et de lutte contre l'ensemble des IST (61).

Le coût médical direct des complications évitées par le traitement des gonococcies a été évalué à 1 995 \$₂₀₀₆ pour les femmes et 2 74 \$₂₀₀₆ pour les hommes (ce coût a été estimé en fonction de la diminution du risque de survenue de complications, chez les personnes traitées pour l'infection à gonocoque et chez les personnes traitées pour l'infection à gonocoque et chlamydia, ainsi que la probabilité de réinfestation).

Les coûts directs médicaux par cas évité ont été estimés à 206 \$₂₀₀₆ dans la population hétérosexuelle et à 68 \$ dans la population HSH. Les coûts indirects médicaux évités, estimés en calculant la perte de ressources et de productivité associée à l'infection, ont été évalués à 34 \$₂₀₀₆ par cas non traité, à 29 \$₂₀₀₆ chez les partenaires hétérosexuels traités, et à 10 \$₂₀₀₆ chez les partenaires HSH traités.

L'impact économique, lié à la réduction du nombre de cas de syphilis et de gonococcies, suite à la mise en place du programme entre 1990 et 2003, a été estimé à 5,0 milliards de dollars₂₀₀₃ (170). L'évaluation de l'impact du programme prenait en compte les coûts associés à la syphilis dans sa phase primaire et secondaire, la syphilis congénitale, la gonococcie (1,1 milliards de dollars) et les coûts induits par la contamination par le VIH dus à la syphilis et à la gonococcie (3,9 milliards de dollars). L'étude concluait qu'il était économiquement justifié de mettre en place un programme de prévention primaire contre les IST, compte tenu de l'impact économique lié à la diminution du nombre personnes contaminées par le VIH par le fait d'une IST et de l'importance du coût de prise en charge des personnes infectées par le VIH estimé sur la durée de vie.

Bien que les résultats de ces études ne soient pas directement transposables au contexte épidémiologique français, elles montraient l'intérêt clinique et économique de la mise en place de programmes de préventions primaires, et en particulier, leur impact au niveau collectif, en termes de diminution du risque de transmission du VIH du fait d'une IST.

À partir des éléments issus de l'état des lieux sur la prévention primaire, les membres du groupe de travail ont souhaité mettre en évidence les cinq points suivants :

- La prévention primaire est nécessairement intriquée avec les campagnes de sensibilisation au dépistage et au diagnostic ainsi qu'avec la prévention primaire des autres IST, et en particulier du VIH.
- L'importance de la prévention primaire et de l'information dans la population scolarisée, et de façon plus générale auprès des jeunes, et la nécessité d'intégrer la médecine scolaire dans la définition des orientations stratégiques et des actions à mettre en place.
- L'importance du rôle des médecins généralistes dans la prévention de l'ensemble des IST, et en particulier la nécessité d'aborder les questions de sexualité avec leurs patient(e)s.
- L'importance de l'information des professionnels de santé sur les IST, et sur les gonococcies en particulier, concernant les pratiques de dépistage (ou prévention secondaire), la prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- L'importance de la mise en place d'études d'impact des programmes ou actions mis en œuvre en termes d'efficacité et de coût.

3.3 État des lieux des pratiques de dépistage en France

3.3.1 Évolutions en matière d'offre de dépistage des IST

En France, les infections sexuellement transmissibles peuvent être prises en charge dans diverses structures publiques et privées. Les médecins libéraux (généralistes, gynécologues, dermatologues-vénérologues, urologues, etc.) contribuent, dans une forte proportion, à la prise en charge des cas de gonococcies le plus souvent symptomatiques. Environ 20 % des cas de gonococcies sont dépistées dans des structures publiques. Cependant, la répartition exacte des lieux de soins et le nombre de cas réellement observés chaque année sont difficiles à répertorier avec précision, faute de déclarations systématiques et de système de surveillance structuré concernant l'ensemble des lieux de prise en charge.

▀ Structures de dépistage actuelles

- Les centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG) : 108 centres en 2007, surtout impliqués dans la prévention et le dépistage du VIH et des hépatites B et C, mais qui proposent parallèlement un dépistage des IST.
- Les dispensaires antivénéériens (DAV), devenus depuis 2005 les centres d'information et de dépistage de diagnostic des IST, CIDDIST : 30 centres en 2007.
- Les CDAG-CIDDIST : 244 centres mixtes de prévention et de soins gratuits assurant la prise en charge de l'ensemble des IST depuis 2000.
- Les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) : 1 196 sites en 2008 dont moins de 50 % dépistent les IST.
- Les centres d'orthogénie.
- Les laboratoires des services hospitaliers.
- Les laboratoires privés qui assurent environ 80 % de la masse des dépistages des IST en France (dont 8 % hors prescription).
- Les centres de santé sexuelle pour la population LGBT (en cours de mise en place).

▀ Principales étapes de l'évolution de l'offre du dépistage en fonction du contexte épidémiologique et comportemental

- Avant 1980, les Maladies sexuellement transmissibles (MST) étaient fréquentes, mais caractérisées par un risque acceptable, un dépistage et traitement facile.
- 1980 : apparition des premiers cas d'infection à VIH.
- 1983 : la lutte contre les MST est décentralisée ; les collectivités territoriales deviennent opérateurs.
- 1987 : l'État est responsable de la lutte contre le VIH.
- 1988 : création des CDAG pour le dépistage anonyme et gratuit du VIH.
- 1980 – 1996 : politique de prévention du VIH qui entraîne une diminution des MST.
- 1996 : arrivée des trithérapies.
- 2000 : arrêt du dispositif de déclaration obligatoire des MST, mais reprise des comportements à risque.
- À partir de 2000 : résurgence de la syphilis, des gonococcies, et d'autres IST.

▀ Aspects juridiques

Les populations concernées par le VIH et les IST sont souvent les mêmes. En outre, certaines IST favorisent la transmission du VIH, comme c'est le cas pour l'infection à *N. gonorrhoeae*. Les bénéfices liés au dépistage du VIH sont similaires à ceux liés au dépistage des IST :

- au niveau individuel, le dépistage précoce permet la mise en place d'une prise en charge thérapeutique et/ou d'une surveillance médicale, limite la cotransmission au partenaire et aux populations et aide à l'ajustement du comportement préventif ;
- au niveau collectif, le dépistage permet une diminution de la prévalence en réduisant la transmission.

Le dispositif de dépistage des IST, séparé du dispositif de dépistage du VIH, était caractérisé par une forte hétérogénéité sur le territoire. Il a été réorganisé pour intégrer cette double problématique dans une approche globale de santé publique.

En 2001, le premier changement concerne le passage du concept de maladie sexuellement transmissible, MST à celui d'infection sexuellement transmissible, IST, qui prend en compte la dimension asymptomatique de la maladie (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France).

En 2004, le cadre légal de fonctionnement du dispositif de dépistage de l'infection à VIH et des IST a été modifié par :

- la loi du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique qui comporte 5 objectifs relatifs au dépistage et à la prise en charge du VIH et des IST ;
- la loi du 13 août 2004, relative aux libertés et aux responsabilités locales qui a engagé une recentralisation des compétences en matière de lutte contre les IST : depuis le 1^{er} janvier 2006, les services de l'État sont chargés de réorganiser le dispositif des dispensaires antivénériens et des CDAG qui y sont rattachées, en habilitant des établissements ou organismes (organisation du dispositif CDAG-CIDDIST) ; outre les hôpitaux, le décret du 19 décembre 2005 élargit aux centres de santé la possibilité d'exercer ces missions.

Ainsi, depuis 2004, l'ensemble du dispositif de dépistage du VIH, des hépatites et des IST est piloté par le ministère de la Santé (DGS), les services déconcentrés de l'État (DRASS et DDASS), avec des opérateurs de terrain variables (collectivités territoriales, hôpitaux, centres de santé, etc.). En fonction des régions, le maillage territorial n'est pas homogène, avec une concentration marquée de l'offre de soins dans les grandes villes. À partir de 2005, le programme de lutte contre le VIH intègre aussi les IST.

Concernant les structures, l'articulation des CDAG et CIDDIST est caractérisée par une complémentarité des activités de dépistage et de diagnostic, et une prise en charge globale des problématiques liées au VIH et aux IST. Cependant, les deux organisations ont un fonctionnement très hétérogène. La nécessaire rénovation du rôle de ces structures passe par leur fusion sur le plan organisationnel, le respect de leur cahier des charges et le renforcement de leurs moyens. Les CDAG et CIDDIST devraient être intégrés dans une seule et même structure de dénomination unique, avec un seul mode de financement, un seul bilan d'activité et une mission large de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites et des IST²⁴.

L'effort de centralisation était nécessaire en raison de la difficulté, pour les praticiens en charge de la lutte contre les IST, de changer de mode de prise en charge, selon que le patient consultait pour un dépistage anonyme d'une infection par le VIH ou pour le diagnostic d'une infection patente. L'extension de l'anonymat au diagnostic et au traitement des patients n'est pas sans poser de problèmes de gestion au quotidien ; une réflexion est actuellement en cours, afin de délimiter le champ de l'application de l'anonymat et des possibilités de levée de l'anonymat dans certaines circonstances (171).

▀ Modalités de prise en charge anonyme et gratuite des IST

Les structures qui offrent le panel le plus large sont les centres d'information et de dépistage et de diagnostic des IST ou CIDDIST. Certains de ces centres ont gardé une activité de centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et ont fusionné avec leur dispensaire antivénérien (DAV) ; d'autres centres n'ont qu'une activité de CIDDIST.

²⁴ Communication du D^r F. Delatour, première journées d'échanges CDAG-CIDDIST, Paris, 5 et 6 octobre 2009.

Dans les centres CIDDIST-CDAG, on peut dépister l'infection par le VIH, ou les hépatites virales, et recevoir une information adaptée en fonction des prises de risque. On peut également consulter pour une ulcération génitale ou un écoulement urétral.

On peut consulter pour un accident d'exposition sexuelle ou pour une recherche de *Chlamydia trachomatis* dans les urines.

Tous les prélèvements doivent pouvoir être réalisés sur place par des personnes compétentes, notamment les examens directs, qui restent la pierre angulaire de la prise en charge des patients ayant une infection sexuellement transmissible.

Ces centres sont censés fonctionner en anonymat et sont gratuits.

Selon la loi, la démarche de dépistage dans les CIDDIST est volontaire et anonyme, et la prise en charge des patients est assurée dans les conditions suivantes :

- accueil, écoute de la demande, information et aide à l'élaboration de conduites de prévention personnalisée au cours d'un entretien individuel ;
- après analyse du risque et examen clinique si nécessaire, prescription éventuelle de tests biologiques à visée diagnostique par un médecin ;
- remise des résultats en mains propres à l'intéressé, accompagnée d'une éventuelle prescription thérapeutique ;
- en cas de résultat positif, proposition d'un dépistage et/ou traitement éventuel des partenaires.

En pratique, les patients sont traités d'emblée lors des consultations initiales, selon une approche syndromique des infections sexuellement transmissibles.

La répartition des CIDDIST est hétérogène sur le territoire ; certains départements n'ont pas de CIDDIST, mais ont gardé une activité de CDAG. Les CIDDIST peuvent être intégrés à des services hospitaliers ou bien être des structures indépendantes de l'hôpital.

Certains CIDDIST participent au réseau RésIST centré sur la surveillance de trois infections : la syphilis, la lymphogranulomatose vénérienne et les infections gonococciques.

Les autres structures permettant le dépistage sont les CDAG qui n'ont pas demandé à être associées à un CIDDIST, et qui ne peuvent assurer que le dépistage de l'infection par le VIH et des hépatites virales B et C, et les centres de planification ou d'éducation familiale (CPEF), dont près de 50 % dépistent également les infections sexuellement transmissibles.

3.3.2 Recommandations de la Société française de dermatologie

La Société française de dermatologie recommande, depuis 2006, un dépistage des IST dans les situations suivantes (172) :

- en cas de diagnostic d'IST chez le partenaire ;
- dans certaines situations telles que la contraception et la grossesse ;
- En cas de prise de risque lors de rapports sexuels non protégés avec :
 - un partenaire ayant une IST documentée,
 - un partenaire masculin bisexuel,
 - plusieurs partenaires,
 - un utilisateur de substances psycho-actives,
 - un(e) partenaire de passage,
 - une personne prostituée,
 - un(e) partenaire originaire d'Afrique subsaharienne,
 - un(e) partenaire ayant des rapports non protégés avec d'autres partenaires.

3.3.3 Expérimentations de dépistage des gonococcies en France

Deux expérimentations sont actuellement en cours : l'une à l'hôpital Saint-Louis (Assistance publique des Hôpitaux de Paris) et la seconde à l'Institut Alfred-Fournier. Elles concernent le dépistage simultané des infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* par l'utilisation de tests multiplex.

► Expérimentation mise en œuvre au *Centre clinique et biologique des MST de l'hôpital Saint-Louis*.

À partir de cette expérimentation, deux études ont été mises en œuvre : une étude a été effectuée sur une population mixte et l'autre concernait uniquement la population féminine. Les caractéristiques et principaux résultats de ces études sont résumés dans les *tableaux 26 et 27*.

Tableau 26. Expérimentation de dépistage en population mixte : caractéristiques de l'étude et principaux résultats ²⁵ .	
Population cible	Hommes et femmes, symptomatique ou non, consultant au centre clinique et biologique des MST (CDAG-CIDDIST)
Stratégie de dépistage	Dépistage de <i>C. trachomatis</i> , mais recherche simultanée des deux cibles <i>C. trachomatis</i> (CT) et <i>N. gonorrhoeae</i> (NG).
Test utilisé	Test multiplex : Abbott RealTime™ (technique de PCR en temps réel).
Recueil des données	12 semaines (janvier – avril 2008).
Population d'étude	1 180 prélèvements urinaires : 713 pour les hommes et 467 pour les femmes. 33 prélèvements anorectaux chez les hommes.
Résultats : hommes	Âge moyen : 34 ans.
713 échantillons urinaires	Taux de positivité à CT : 41 patients (5,7 %). Taux de positivité à NG : 12 patients (1,7 %).
33 prélèvements anorectaux	Taux de positivité à CT : 8 patients (24,4 %). Taux de positivité à NG : 2 patients (6,3 %). → Tous les prélèvements positifs confirmés par culture.
Résultats : femmes	Âge moyen : 29 ans.
467 échantillons urinaires	Taux de positivité à CT : 28 patientes (6 %). Taux de positivité à NG : 4 patientes (1 %). → Un seul prélèvement positif a pu être confirmé par culture. → Utilisation d'une PCR spécifique située dans l'ARN 16S pour confirmation de la spécificité des positifs <i>N. gonorrhoeae</i> .

- Selon cette étude, les premiers résultats de l'utilisation en routine du test multiplex, utilisant la PCR en temps réel sur des échantillons urinaires, montraient une bonne sensibilité et spécificité de cette technique : en particulier chez les femmes asymptomatiques ou paucisymptomatiques et sur certains prélèvements peu adaptés à la culture.

Bien que la culture soit la technique de référence pour le diagnostic des gonococcies, les résultats mettaient en évidence les limites de ce mode de détection, en particulier chez la femme asymptomatique ou paucisymptomatique (germe fragile, infection décapitée par une antibiothérapie préalable, flore vaginale pouvant masquer la présence du gonocoque, examen

²⁵ Mourez *et al.*, communication aux journées dermatologiques de Paris, 2008.

direct parfois difficile, certains prélèvements peu adaptés pour la culture, prélèvements invasifs difficilement acceptables dans le cadre d'un dépistage).

Selon les investigateurs, cette expérience a pu mettre en évidence la fiabilité de ce test par amplification génique utilisant la technique PCR en temps réel, permettant la réalisation de grandes séries d'analyse, et un surcoût très faible par rapport au test unique de dépistage de *C. trachomatis*.

Tableau 27. Expérimentation de dépistage sur la population féminine : caractéristiques de l'étude et principaux résultats²⁶.

Population cible	Femmes, symptomatique ou non, consultant au centre clinique et biologique des MST (CDAG-CIDDIST).
Stratégie de dépistage	Dépistage de simultané de <i>N. gonorrhoeae</i> (NG) et <i>C. trachomatis</i> (CT).
Tests utilisés	Examen direct et culture sur 4 types de prélèvements : col, anus, gorge et urètre. Depuis 2008 : test multiplex : Abbott RealTime™ (technique de PCR en temps réel) par autoprélèvement vulvovaginal ou sur le 1 ^{er} jet d'urine.
Recueil des données	Entre 1999 et 2009.
Résultats	<p>79 patientes positives à NG</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 43 patientes diagnostiquées par culture (entre 1999 et 2008) ; ▪ 22 patientes diagnostiquées par PCR (dont 14 avec culture négative et 8 perdues de vu) ; ▪ 14 patientes diagnostiquées par PCR et confirmées par culture. <p>Au total, 36 patientes (dont 14 asymptomatiques) sur 2 047 ont été diagnostiquées par PCR pour une gonococcie depuis 2008 (1,8 %).</p>

- D'un point de vue épidémiologique, les résultats de cette étude montraient que le profil des femmes infectées était homogène : femmes jeunes (66 % ont moins de 25 ans et 28 % moins de 20 ans), ayant des antécédents d'IST, dont le motif de consultation était fréquemment l'infection du partenaire (pour une femme sur trois), et souvent co-infectées par *C. trachomatis* (53 %).
- L'utilisation du test multiplex par PCR sur une année a permis d'identifier l'infection à *N. gonorrhoeae* chez 36 patientes, alors qu'entre 1999 et 2008, la culture n'avait permis de diagnostiquer que 43 patientes. Les résultats tendent ainsi à montrer que la sensibilité de la culture est plus faible que celle du test multiplex par PCR en temps réel utilisé.
- Selon les investigateurs de l'étude, l'utilisation d'un test multiplex par amplification génique devrait être systématique chez toutes les femmes symptomatiques ou non, ayant une sexualité à risque ; le test par culture reste cependant indispensable en cas de PCR positive pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques. Les tests par amplification devraient faciliter la mise en place d'études sur la prévalence des gonococcies, en particulier chez la femme.

²⁶ F. Lassau *et al.*, 2009 communication aux journées dermatologiques de Paris, 2009.

► **Expérimentation mise en œuvre à l'Institut Alfred-Fournier**

Depuis 2008, l'Institut Alfred-Fournier (IAF) a mis en œuvre une expérimentation de dépistage des gonococcies par l'utilisation du test multiplex APTIMA® Combo 2 Assay de Gen Probe : test par amplification génique de deuxième génération utilisant la méthode TMA.

Le dépistage était réalisé en routine dans trois populations :

- jeunes femmes de moins de 25 ans consultant au CDAG de l'IAF (par autoprélèvement vulvo-vaginal), depuis juin 2008 ;
- hommes et femmes asymptomatiques consultant au CIDDIST de l'IAF (par prélèvement cervicovaginal dirigé ou premier jet d'urines) depuis mi-octobre 2008 ;
- femmes asymptomatiques, venues consulter dans des CPEF du Val-de-Marne depuis février 2009 (ce test par amplification génique a remplacé la culture de *N. gonorrhoeae*, en raison du délai d'acheminement des tubes de transport jusqu'à l'Institut Alfred-Fournier qui était compris entre 1 et 3 jours et du nombre d'isolement de gonocoques pratiquement nul).

En cas de test positif à *N. gonorrhoeae*, une confirmation par culture avant la mise sous traitement était proposée lors de la consultation de remise de résultat (prélèvement du col, de l'urètre, anorectal, ou premier jet d'urines) ; le ou les partenaire(s) étaient invités à consulter, et le traitement mis en œuvre était la ceftriaxone 500 mg IM, et l'azithromycine en cas de positivité à *C. trachomatis*.

Les résultats de cette expérimentation sont synthétisés dans le *tableau 28*²⁷.

Tableau 28. Résultats intermédiaires de l'expérimentation de dépistage mise en œuvre par l'Institut Alfred Fournier

Population cible	Résultats
Femmes de moins de 25 ans consultant au CDAG depuis juin 2008.	N = 2 282 femmes. Taux de positivité à CT : 9,97 % (228 patientes) ; Taux de positivité à NG : 0,7 % (16 cas) ; dont 0,35 % CT+ et NG+ (8 patientes), et 0,35 % NG+ seul (8 patientes). Environ 50 % des infections à gonocoque ont pu être confirmées par culture.
Hommes et femmes consultant au CIDDIST depuis octobre 2008.	N = 60 femmes. N = 15 hommes. Taux de positivité à CT : 20,9 % (37 cas) ; Taux de positivité à NG : 4,5 % (8 cas), dont NG+ et CT+ : 2 cas.
Femmes consultant au CPEF depuis février 2009.	N = 653 femmes Taux de positivité à CT : 12,6 % (82 cas) ; Taux de positivité à NG : 1,8 % (12 cas), dont NG+ et CT+ : 8 cas.

Selon les investigateurs de cette étude, le test multiplex de seconde génération utilisé a une sensibilité et une spécificité améliorée par rapport à celui de 1^{re} génération ; il est adapté au dépistage des infections à *N. gonorrhoeae* chez les patients asymptomatiques à risque d'IST et pour les recherches effectuées à partir de sites polycontaminés.

²⁷ Communication du D^r P. Sednaoui, 1^{res} journées d'échanges CIDDIST-CDAG, Paris, 5 et 6 octobre 2009.

► **Projets d'expérimentations pour 2010**

Au cours de l'année 2010, trois autres expérimentations seront mises en œuvre :

- Au centre hospitalier de Tours : étude sur l'intérêt du dépistage combiné *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* des patientes prises en charge dans le service d'orthogénie (projet en cours de finalisation).
- Au centre hospitalier de Bordeaux : comparaison de la performance de deux nouveaux kits de tests multiplex *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* par PCR concernant le dépistage de l'ensemble de la population consultant dans un CDAG /CIDDIST.
- Dans un CDAG-CIDDIST de Seine-Saint-Denis concernant le dépistage de 1 000 jeunes femmes.

4 Dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France : évaluation de la pertinence et avis du groupe de travail

4.1 Évaluation de la pertinence du dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

L'objectif est ici d'évaluer la pertinence de la mise en place d'un programme de dépistage des gonococcies en France, c'est-à-dire l'évaluation de son opportunité et de ses modalités.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage soulève en effet, sur les plans éthique, social, juridique, médical, économique et au niveau de l'organisation, des questions nécessitant d'évaluer *a priori* sa pertinence.

Cette évaluation peut être conduite à partir des critères définis par l'OMS, repris dans le guide méthodologique élaboré par l'Anaes en 2004, en rapport avec la nature de l'affection à dépister, les qualités du test de dépistage utilisé, le diagnostic, le traitement de l'affection dépistée, les implications économiques, les modalités d'organisation et l'efficacité attendue *a priori* (173).

4.1.1 Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées

- À l'échelle individuelle, les gonococcies sont causes de morbidité par les complications qu'elles peuvent entraîner : dans les deux sexes, l'infection peut évoluer vers des formes compliquées locorégionales et rarement systémiques.

Chez la femme, le risque de complications est augmenté du fait du caractère le plus souvent asymptomatique de l'infection engendrant un diagnostic tardif (algie pelvienne inflammatoire, stérilité tubaire et risque de grossesse extra-utérine).

Chez la femme enceinte, la cervicite gonococcique peut être responsable d'infection chez le nouveau-né lors du passage de la filière génitale infectée, ce qui se manifeste le plus souvent par une ophtalmie purulente dont le risque est la cécité.

Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence et la gravité des complications dans les deux sexes, leur impact socio-économique et sur la qualité de vie.

- À l'échelle collective, l'infection est transmissible essentiellement par contacts sexuels (tous types de rapports sexuels non protégés sont contaminants, y compris les rapports buccogénitaux). En outre, la gonococcie peut favoriser la transmission du VIH, mais aussi sa réception.

Aucune étude longitudinale permettant d'estimer les répercussions socio-économiques de l'infection à *N. gonorrhoeae* sur l'individu et la société n'a été identifiée en France.

Au vu des données disponibles, le dépistage des gonococcies est susceptible de présenter un intérêt individuel par la prévention des complications qu'elles engendrent, et un intérêt collectif par le contrôle de l'épidémie ainsi que par la diminution des situations à risque de transmission de l'infection par le VIH.

4.1.2 L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré)

En France, l'épidémiologie de l'infection à *N. gonorrhoeae* n'est que partiellement connue au travers de trois réseaux de surveillance (Rénago, résIST et Sentinelles), qui renseignent sur son évolution tendancielle et donnent des éléments d'information sur les caractéristiques de la population à risque. Les données disponibles ne permettent cependant pas de calculer la prévalence et l'incidence en population générale ni concernant des sous-groupes de population à risque.

Les données de surveillance des trois systèmes convergent, et mettent en exergue un faisceau d'évidence permettant de considérer une évolution tendancielle à la hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae* depuis 1996 qui s'est accélérée en 2009. Elles montrent une augmentation initiale, marquée des gonococcies dans la population HSH en France puis dans la population générale chez les hétérosexuels où elle diffuse sur l'ensemble du territoire. Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST, et de la moins bonne sensibilité du diagnostic par culture que chez les hommes. La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans chez les hommes et celle des 16-25 ans chez les femmes. L'infection gonococcique peut être associée à d'autres IST : les co-infections *N. gonorrhoeae* /*C.trachomatis* sont les plus fréquentes ; cependant, dans les groupes plus à risque représentés par la population HSH, les co-infections avec le VIH sont fréquemment identifiées.

En France, comme dans tous les pays qui disposent de systèmes de surveillance, l'augmentation continue des résistances des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques est démontrée.

L'histoire naturelle de la maladie n'est également que partiellement connue. En effet, les données ne permettent pas de connaître la durée de l'infection des formes asymptomatiques et son évolution en cas de non-traitement, le potentiel de transmission de ces formes asymptomatiques, la proportion de formes asymptomatiques parmi l'ensemble des infections diagnostiquées en France. Elles montrent cependant qu'il existe dans l'évolution de la maladie à dépister, une période pendant laquelle les symptômes sont absents ou peu apparents, chez la femme en particulier (l'infection est asymptomatique dans plus de 50 % des cas), et concernant les localisations anales et pharyngées dans les deux sexes, ce qui rend la question d'un dépistage pertinente.

Au final, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la taille de la population cible du dépistage en population générale, ni dans des sous-groupes de population à risque.

Des populations cibles ont été définies dans les recommandations étrangères. Les caractéristiques des populations à risque identifiées sont proches de celles mises en évidence par les données issues des réseaux de surveillance en France. La production de données épidémiologiques complémentaires est toutefois nécessaire pour juger de la pertinence des populations sélectionnées, dans le contexte épidémiologique français. En particulier, la connaissance de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de la maladie dans la population féminine pourra être améliorée par l'utilisation des méthodes de détection fondées sur la biologie moléculaire et des techniques d'amplification des acides nucléiques.

4.1.3 Toutes les interventions primaires coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre

Des mesures de prévention primaire concernant l'ensemble des IST ont été mises en place et, en particulier, l'usage du préservatif. Si les mesures préconisées sont efficaces, il existe peu d'éléments permettant d'évaluer les répercussions cliniques et économiques des stratégies globales de prévention des IST.

4.1.4 Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible – le test doit être acceptable par la population

Un test de dépistage permet de sélectionner dans la population cible, les personnes potentiellement atteintes de l'affection recherchée.

L'analyse de la littérature a mis en évidence l'intérêt de la biologie moléculaire et des tests qui utilisent les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN), pour le dépistage des gonococcies par :

- la performance supérieure, chez les individus asymptomatiques, par rapport à la culture (méthode diagnostique de référence), et concernant les localisations anales et pharyngées ;
- la réalisation des tests à partir de prélèvements peu invasifs (prélèvements urinaires et autoprélèvements) ;
- la possibilité de dépister les individus hors des structures de soins traditionnelles (les milieux de transport sont stables pendant plusieurs jours) ;
- le délai de rendu des résultats est relativement court ;
- l'automatisation permet l'adaptation aux grandes séries.

Les éléments identifiés, à l'issue de l'analyse de la littérature, n'ont pas permis d'évaluer la performance relative des différentes techniques d'amplification (PCR, TMA, SDA, LCR) chez les hommes et les femmes asymptomatiques, et en fonction des différents sites de prélèvements. Les données disponibles dans les études indiquaient cependant une bonne performance intrinsèque des tests par TAAN chez l'homme, à partir d'un prélèvement urinaire (premier jet d'urine), et chez la femme, à partir d'un autoprélèvement vaginal.

En l'absence d'évaluations conduites dans le contexte français et d'estimation de la prévalence de la maladie, les performances extrinsèques de l'examen de dépistage (valeurs prédictives) ne peuvent être évaluées.

Des expérimentations, en cours et à venir, qui utilisent différents tests par TAAN en fonction de différents sites de prélèvements, permettront d'obtenir des précisions sur la performance intrinsèque et extrinsèque des tests et sur leur acceptabilité auprès d'une population cible potentielle.

Plusieurs tests qui utilisent ces techniques sont disponibles sur le marché français. À une exception près, ce sont tous des tests multiplex qui permettent le dépistage simultané de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*. En pratique, ces tests ne sont actuellement pas utilisés en routine, pour la détection des gonococcies dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale ni inscrits à la NABM. Il n'est donc pas possible d'évaluer la disponibilité de ces techniques sur l'ensemble du territoire ni d'estimer le coût de leur utilisation.

En conclusion, la qualité du test de dépistage ne peut être que partiellement évaluée. En particulier, sa reproductibilité et les performances extrinsèques en situation de dépistage qui permettent d'apprécier la pertinence d'utilisation du test dans une population donnée.

4.1.5 Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour les individus

La culture est aujourd'hui l'examen diagnostique de référence recommandé. Il est effectué à partir d'un prélèvement bactériologique pouvant être réalisé sur un écoulement urétral, un prélèvement endo-urétral, endo-cervical, pharyngé ou anal.

La biologie moléculaire, et notamment les tests utilisant les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN), peut constituer une solution diagnostique alternative lorsque les conditions locales ne sont pas optimales (conditions de transport qui risquent d'affecter le prélèvement pour la mise en culture ou refus de la personne).

En outre, la culture peut être associée à l'utilisation d'une TAAN dans les localisations anales et pharyngées, compte tenu de leur sensibilité plus élevée.

4.1.6 Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive

Les recommandations thérapeutiques, qui existent en France et à l'étranger, font l'objet d'un consensus concernant le choix du traitement.

Les recommandations de l'Afssaps, actualisées en 2005 et mises à jour en 2008, relatives à la prise en charge thérapeutique des urétrites et cervicites non compliquées, préconisent un traitement antibiotique, qui associe un traitement antigonococcique et un traitement antichlamydia : le traitement antigonococcique recommandé en première intention est la ceftriaxone (posologie de 500 mg en une seule injection) associé au traitement antichlamydia (azithromycine, 1g en monodose).

Des traitements efficaces, administrés en une seule prise, sont donc disponibles. Il existe cependant des inconvénients dans la prise en charge qui peuvent être liés au traitement, aux prélèvements invasifs nécessaires à l'identification bactériologique par culture de l'infection et à la réalisation d'un antibiogramme, préconisé avant tout traitement antibiotique. Enfin, l'importance du suivi après traitement est mise en évidence, en particulier, pour les infections anales et pharyngées ainsi que la prise en charge du (ou des) partenaire(s).

4.1.7 L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage doivent être démontrées

L'appréciation de l'opportunité du dépistage des gonococcies ne peut reposer que sur l'évaluation semi-quantitative de la balance bénéfique/risque. En effet, il n'existe pas de preuve de l'efficacité du dépistage sur des critères de morbi-mortalité, et une modélisation n'est pas réalisable eu égard aux inconnues qui subsistent concernant l'histoire naturelle de la maladie et au manque de données épidémiologiques nécessaires.

– Avantages

L'intérêt individuel du dépistage consiste à éviter, chez les sujets asymptomatiques, les complications liées à l'évolution naturelle de la maladie. La biologie moléculaire et les tests par TAAN permettent de dépister ces cas, y compris dans les localisations anales et pharyngées, et par l'utilisation de prélèvements peu invasifs (urines, autoprélèvements). La culture reste le test diagnostique de référence. Des traitements efficaces, administrés en une seule prise, sont disponibles.

Le dépistage comporte également un intérêt collectif, dans la mesure où le contrôle de l'épidémie permettrait d'éviter la survenue de nouveaux cas et possiblement des cas de contamination par le VIH.

– Inconvénients

Les inconvénients du dépistage ne peuvent pas être évalués, en particulier, le nombre de cas faux-positifs en fonction de la population cible potentielle, et les conséquences psychologiques et relationnelles que cela peut entraîner, les inconvénients de la prise en charge thérapeutique et l'accessibilité des techniques qui utilisent la biologie moléculaire.

4.1.8 L'évaluation médico-économique du dépistage

En raison de l'absence de preuves de l'efficacité du dépistage sur des critères de morbi-mortalité, l'impact économique en termes de coût par complication évitée ne peut être calculé. En outre, les données disponibles en France ne permettent pas d'estimer le coût des tests de dépistage par TAAN, dans la mesure où ils ne sont pas utilisés en routine ni inscrits et cotés à la NABM, et aussi, en l'absence d'estimation de la taille de la population cible.

4.2 Dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : avis du groupe de travail

De manière consensuelle, dans les pays occidentaux, il n'y a pas d'intérêt à la mise en place d'un dépistage des gonococcies en population générale, du fait de la faible prévalence de la maladie. En France, il est probable que l'infection soit en augmentation dans des groupes de population ayant des pratiques à risque ; la question du dépistage ciblé de l'infection peut donc se poser.

Selon les membres du groupe de travail, même si l'épidémiologie de la maladie n'est que partiellement connue en France, les données actuellement disponibles permettent d'approcher la population cible et d'envisager des stratégies possibles de dépistage.

Les données, issues des systèmes de surveillance en France, et les recommandations de dépistage élaborées par l'IUSTI et l'OMS Europe, celles des États-Unis, du Royaume-Uni et du Canada permettent de mettre en évidence les déterminants des pratiques à risque et d'identifier des sous-groupes de population cible :

- Les personnes dépistées ou diagnostiquées pour une autre IST.
- Les personnes ayant des antécédents d'IST dont le gonocoque.
- Les HSH.
- Les personnes porteuses du VIH.
- Les hommes et les femmes ayant des comportements sexuels à risque :
 - personnes ayant eu plusieurs partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois, et ayant une utilisation inadaptée des préservatifs ;
 - partenaire sexuel d'une personne infectée par le gonocoque ou par une autre IST.

Les membres du groupe de travail ont cependant constaté que des données spécifiques concernant d'autres populations à risque potentiel faisaient défaut : en particulier, la population des départements d'outre-mer, les personnes en situation de prostitution, la population carcérale, la population migrante en provenance de pays d'endémie.

- ▶ Dans les **sous-groupes de population présentant des facteurs de risque**, un dépistage ciblé pourrait être mis en place, lors de recours aux soins. Cette stratégie correspond à un dépistage ciblé des individus présentant des facteurs de risque, et concerne tous les professionnels de santé et les structures de soins.
- ▶ Une autre stratégie de dépistage a également été proposée. Elle consiste à dépister **l'ensemble des individus ayant recours aux soins** dans les CDAG-CIDDIST, les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), les centres d'orthogénie et les centres de santé sexuelle. Cette stratégie correspond alors à un dépistage ciblé dans des environnements particuliers.

Quelle que soit la stratégie de dépistage, selon les membres du groupe de travail, les tests à privilégier sont **les tests multiplex qui permettent le dépistage simultané des infections à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* par l'utilisation de la biologie moléculaire et des TAAN**. Des précisions ont été apportées concernant la réalisation de différents

prélèvements, en fonction des caractéristiques et des comportements des individus dépistés :

- chez l'homme : premier jet d'urines ;
- chez la femme : autoprélèvement vaginal ;
- en fonction des pratiques sexuelles, dans les deux sexes : prélèvement pharyngé et/ou anal.

Bien que plusieurs tests qui utilisent les TAAN soient disponibles sur le marché français, les membres du groupe de travail ont constaté que leur utilisation en routine était conditionnée par leur inscription à la NABM et par leur accessibilité sur l'ensemble du territoire. Ils ont considéré que les résultats des expérimentations de dépistage actuellement en cours en France, qui utilisent les tests multiplex par TAAN, contribueront à améliorer la connaissance concernant les performances extrinsèques de ces tests.

Dans l'élaboration des **scénarios de dépistage**, les membres du groupe de travail ont souligné qu'une attention particulière devrait être portée à la **population féminine jeune**, compte tenu du caractère le plus souvent asymptomatique de l'infection, des complications sévères, du risque de transmission au nouveau-né et de l'augmentation du nombre de cas identifiés par les réseaux de surveillance. Dans le groupe de population à risque, représenté par les HSH, ils ont préconisé qu'un test de dépistage soit proposé selon une fréquence annuelle incluant des prélèvements anorectaux et pharyngés.

Enfin, ils ont considéré que les expérimentations de dépistage, actuellement en cours en France, qui utilisent les TAAN, devraient permettre d'améliorer la connaissance de l'infection dans la population féminine, en raison de leur performance supérieure par rapport à la culture. De même, les résultats de l'étude, actuellement conduite par l'InVS, permettront d'apporter des informations complémentaires sur les facteurs de risque des infections gonococciques masculines urétrales et anales (41).

5 Dépistage de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France : synthèse et propositions

L'analyse effectuée suggère que les critères, permettant d'évaluer *a priori* l'opportunité et les modalités de mise en place d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque en France, ne peuvent pas être tous renseignés, en particulier :

- la question centrale de la définition et de la quantification de la population cible, en l'absence de données épidémiologiques françaises validées ;
- la connaissance de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de la maladie, en particulier concernant la population féminine ;
- l'évaluation des répercussions socio-économiques de l'infection sur l'individu et la société ;
- la validité des tests de dépistage qui utilisent les TAAN dans le contexte épidémiologique français, leur accessibilité sur l'ensemble du territoire et leur coût ;
- l'évaluation de l'efficacité et du coût d'un programme de dépistage.

Proposition : identification des critères nécessaires à la définition d'une population cible et à l'élaboration de scénarios de dépistage

Sous réserve d'une validation ultérieure par la production de données épidémiologiques complémentaires, au vu des données issues des systèmes de surveillance actuels et des recommandations de dépistage élaborées dans les autres pays, et après avis du groupe de travail, deux scénarios sont proposés :

■ Scénario 1 : dépistage ciblé dans les sous-groupes de population présentant des facteurs de risque

- les personnes dépistées ou diagnostiquées pour une autre IST ;
- les personnes ayant des antécédents d'IST, dont le gonocoque ;
- les HSH ;
- les personnes porteuses du VIH ;
- Les hommes et les femmes ayant des comportements sexuels à risque :
 - personnes ayant eu plusieurs partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois et ayant une utilisation inadaptée des préservatifs,
 - partenaire sexuel d'une personne infectée par le gonocoque ou par une autre IST.

Cette stratégie correspond à un dépistage ciblé des individus présentant des facteurs de risque, et concerne tous les professionnels de santé et les structures de soins.

■ Scénario 2 : dépistage de l'ensemble des individus ayant recours aux soins dans les CDAG-CIDDIST, les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), les centres d'orthogénie et les centres de santé sexuelle.

Cette stratégie correspond alors à un dépistage ciblé dans des environnements particuliers.

Néanmoins, la production de données épidémiologiques complémentaires, et en particulier, concernant des sous-groupes de population à risque potentiel (population des départements d'outre-mer, personnes en situation de prostitution, population carcérale, population migrante en provenance de pays d'endémie, etc.), reste indispensable à l'évaluation de la pertinence du dépistage et des modalités de sa mise en œuvre, et à l'élaboration de recommandations.

Conclusions et propositions

Ce rapport d'orientation, élaboré à la demande de la Direction générale de la santé, établit des propositions sur les évolutions souhaitables de la prise en charge actuelle de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*, à partir d'un état des lieux des données disponibles concernant l'histoire naturelle de la maladie, l'épidémiologie, les méthodes d'identification de l'infection et son traitement. Il présente également les résultats d'une réflexion sur l'opportunité du dépistage et les modalités de sa mise en œuvre en France.

Sont présentées ici, une synthèse des principaux messages mis en évidence dans ce rapport ainsi que les propositions de la HAS. Ces propositions sont fondées sur une revue critique de la littérature et l'avis du groupe de travail.

■ ÉTAT DES LIEUX DE L'INFECTION À *N. GONORRHOEAE* EN FRANCE : SYNTHÈSE

Neisseria gonorrhoeae est une bactérie responsable d'infection sexuellement transmissible. Tous les types de rapports sexuels sont contaminants, y compris les rapports buccogénitaux ; la contamination du nouveau-né peut faire suite à l'accouchement. Les principaux sites d'infection sont l'urètre, le col utérin, le vagin, la région anorectale, l'oropharynx et les conjonctives.

Bien que seulement partiellement connue, l'histoire naturelle de la maladie met en évidence les éléments suivants :

- La symptomatologie est le plus souvent bruyante chez l'homme, sous forme d'urétrite aiguë ; chez la femme, l'infection est asymptomatique dans plus de la moitié des cas ; lorsqu'elle est symptomatique, les signes cliniques sont généralement non spécifiques. Dans les deux sexes, il peut exister un portage anal et pharyngé, le plus souvent asymptomatique.
- Les gonococcies sont causes de morbidité, car elles peuvent évoluer vers des formes compliquées locorégionales et rarement systémiques. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer précisément la fréquence et la gravité des complications dans les deux sexes. Chez la femme, le risque de complications est augmenté du fait d'un diagnostic tardif. Chez la femme enceinte, l'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse. Elle peut également contaminer le nouveau-né lors du passage de la filière génitale infectée, ce qui se manifeste le plus souvent par une ophtalmie purulente et bilatérale dont le risque est la cécité.
- L'histoire naturelle de la maladie ne permet pas de connaître son mode d'évolution spontané : évolution de la phase de latence à la phase symptomatique, en termes de durée et de proportion de formes restant asymptomatiques, durée de l'infection des formes asymptomatiques pures et évolution en cas de non-traitement ou d'échec de traitement.
- L'infection à *N. gonorrhoeae* peut favoriser la transmission du VIH, mais aussi sa réception.

En France, l'épidémiologie de l'infection n'est que partiellement connue au travers de trois systèmes de surveillance : Rénago (réseau national des gonocoques composé de laboratoires d'analyses de biologie médicale volontaires), RésIST (réseau de cliniciens volontaires exerçant dans des CIDDIST) et le réseau Sentinelles de médecins généralistes. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'incidence et la prévalence totale de l'infection en population générale ou dans des sous-groupes à risque définis par l'orientation sexuelle. Elles mettent cependant en exergue un faisceau d'arguments en faveur d'une évolution tendancielle à la hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae* depuis 1996, qui s'est accélérée en 2009. En outre, elles fournissent des éléments sur les caractéristiques des populations concernées et les facteurs de risque :

- Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée, en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST, et de la moins bonne sensibilité du diagnostic par culture que chez les hommes.
- La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans chez les hommes et celle des 16-25 ans chez les femmes.
- L'Île-de-France est la région où le nombre de cas identifié est le plus élevé et concerne surtout des hommes homosexuels.
- L'infection est majoritairement isolée au niveau de l'urètre chez l'homme et du col utérin chez la femme. Depuis 2000, une émergence des localisations anales est observée ; en majorité, elles représentaient moins de 10 % de l'ensemble des souches, dont la plupart ont été isolées chez des hommes et en Île-de-France.
- Les données montrent une augmentation initiale marquée des gonococcies dans la population HSH en France, puis dans la population générale chez les hétérosexuels où elle diffuse sur l'ensemble du territoire.
- L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST ; les co-infections *N. gonorrhoeae* / *C. trachomatis* étant les plus fréquentes en France. Dans les groupes plus à risque, représentés par des hommes homosexuels, il existe également une co-infection fréquente avec le VIH.
- Les données françaises mettent en évidence une progression des comportements à risque et des modes de contamination : pratiques à risque (utilisation inconstante du préservatif lors des rapports pénétrant, fellation non protégée, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée, etc.).

Les données épidémiologiques disponibles aux États-Unis, Royaume-Uni et au Canada montrent une évolution similaire, avec une augmentation constante de l'incidence des infections à gonocoque depuis 1997, et positionnent la gonococcie comme la seconde IST d'origine bactérienne. Dans ces pays, les caractéristiques de la population à risque identifiées à partir d'études épidémiologiques sont proches de celles mises évidence par les données issues des réseaux de surveillance en France.

En France, comme dans tous les pays qui disposent de systèmes de surveillance, l'augmentation continue des résistances des souches de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques est démontrée.

Différentes méthodes d'identification de *N. gonorrhoeae* peuvent être mises en œuvre : la culture, la microscopie, la biologie moléculaire et les tests rapides immunologiques. La culture, effectuée à partir d'un prélèvement bactériologique, est la méthode diagnostique recommandée ; c'est également la seule méthode qui permette de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques. Des méthodes plus récentes, qui utilisent les techniques d'amplification des acides nucléiques, sont actuellement de plus en plus employées. À partir des éléments fournis par la revue de la littérature, les différentes méthodes d'identification ont été positionnées dans un contexte de dépistage et de diagnostic.

Enfin, le schéma de prise en charge thérapeutique des infections à *N. gonorrhoeae* est défini à partir des recommandations de l'Afssaps, mises à jour en 2005 et actualisées en 2008.

En France, le dépistage et l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des gonococcies sont donc susceptibles de présenter un intérêt individuel par la prévention des complications, et un intérêt collectif par le contrôle de l'épidémie et par la diminution des situations à risque de transmission de l'infection par le VIH.

Cependant, l'analyse effectuée montre que les critères, permettant d'évaluer *a priori* l'opportunité et les modalités de mise en place d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque en France, ne peuvent pas être tous renseignés, et en particulier, la question centrale de la définition et de la quantification de la population cible, en l'absence de données épidémiologiques françaises validées.

► ÉVOLUTIONS SOUHAITABLES DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE L'INFECTION À *N. GONORRHOEAE* EN FRANCE : PROPOSITIONS

– Identification de *Neisseria gonorrhoeae* : place des différentes méthodes

L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être identifiée à partir de quatre méthodes principales que sont la microscopie, la culture, la biologie moléculaire et les tests rapides immunologiques.

Les propositions suivantes positionnent chacune des méthodes en fonction de leur performance, dans un contexte de diagnostic, de dépistage et de prise en charge thérapeutique.

1. La **microscopie**, après coloration de Gram, a un intérêt dans le diagnostic présomptif rapide chez l'homme en cas d'urétrite aiguë purulente. Dans tous les autres cas, elle n'est pas préconisée pour la détection de *N. gonorrhoeae*.

2. Chez un individu symptomatique, la **culture** est la méthode de référence pour le diagnostic de *N. gonorrhoeae*.

La culture peut être associée à l'utilisation de la biologie moléculaire et des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) :

- si les conditions de transport risquent d'affecter la survie des pathogènes pour la mise en culture (principalement, délai d'acheminement et température) ;
- dans les localisations rectales et pharyngées.

Les souches isolées par culture doivent faire l'objet d'une analyse de sensibilité aux antibiotiques.

3. Dans un **contexte de dépistage**, la culture n'est pas adaptée ; chez un individu asymptomatique, il est préconisé d'employer les **tests multiplex *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis*** qui utilisent la biologie moléculaire et les TAAN, quel que soit le site du prélèvement (génital, pharyngé et anal).

Les prélèvements à privilégier pour la réalisation des tests de dépistage, en fonction des caractéristiques et des comportements des individus dépistés sont :

- chez l'homme : premier jet d'urines ;
- chez la femme : autoprélèvement vaginal ;
- en fonction des pratiques sexuelles, dans les deux sexes : prélèvement pharyngé et/ou anal.

Les points suivants ont par ailleurs été mis en évidence :

- Dans un contexte de dépistage des gonococcies, l'utilisation de tests multiplex qui permettent de détecter de façon simultanée l'infection à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, nécessite que le patient soit informé du dépistage de ces deux infections et des conséquences en termes de prise en charge.
- Afin de limiter les résultats faux-positifs, les résultats positifs du test par TAAN peuvent être confirmés par une technique d'amplification supplémentaire, ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement, notamment dans le cas d'un taux de prévalence de l'infection dans la population dépistée inférieur à 5 %.
- Dans le cas d'un dépistage positif, un prélèvement peut être proposé, afin d'isoler la souche et de réaliser un antibiogramme (les sites prélevés sont fonction des pratiques sexuelles).
- Une question devra être résolue sur le plan économique, dans la mesure où les tests par TAAN ne sont pas utilisés en routine, et ne font pas actuellement l'objet d'une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Le coût et

l'accès à ces techniques sur le territoire français devront par ailleurs faire l'objet d'une évaluation.

- Les techniques de biologie moléculaire non commercialisées appelées « techniques maison » ne sont pas préconisées pour l'identification de *N. gonorrhoeae*.
- Les règles de bonnes pratiques doivent être respectées lors de l'utilisation des techniques de biologie moléculaire.

4. Les **tests rapides immunologiques** ne sont actuellement pas préconisés dans l'identification de l'infection chez les individus symptomatiques ou asymptomatiques.

– **Traitement de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae***

Des traitements efficaces, administrés en une seule prise existent ; les recommandations françaises et internationales font l'objet d'un consensus concernant le choix du traitement.

5. Le schéma de prise en charge thérapeutique de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* a été défini à partir des recommandations de l'Afssaps, mises à jour en 2005 et actualisées en 2008.

- ▶ Réalisation d'un prélèvement bactériologique avec mise en œuvre d'un antibiogramme, afin de documenter microbiologiquement toute suspicion d'urétrite ou cervicite.
- ▶ Mise en œuvre du traitement antibiotique probabiliste antigonococcique et antichlamydia aussitôt après le prélèvement :
 - **Traitement antigonococcique**
 - ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (intramusculaire ou intraveineuse) ;
 - en cas de contre-indication aux bêtalactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intramusculaire ;
 - en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.
 - **Associé au traitement antichlamydia**
 - azithromycine : 1 g en monodose ;
 - ou doxycycline : 200 mg/jour, en deux prises par voie orale, pendant 7 jours.
- ▶ Prise en charge du patient, mais aussi de ses partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).
- ▶ Mise en place d'autres mesures de dépistage : recherche systématique de l'infection à *C. trachomatis*, dépistage de la syphilis, infection par le VIH, hépatite B, et hépatite C par la réalisation de sérologies.
- ▶ Mise en place de mesures de prévention : vaccination contre l'hépatite B, utilisation de préservatifs.
- ▶ Organisation de consultations de suivi :
 - au bout de trois jours si les symptômes persistent : information du patient ;
 - au bout de 7 jours de façon systématique : vérification de la guérison, avec un contrôle microbiologique de guérison en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone, vérification de la prise en charge du ou des partenaires, résultats des autres tests de dépistage, conseils de prévention.

En outre, plusieurs pistes d'évolution concernant la prise en charge globale des gonococcies ont été proposées :

- L'augmentation de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques, en France et dans les autres pays, et l'importance des données de surveillance justifient que l'analyse de sensibilité aux antibiotiques des souches identifiées soit centralisée au CNR des gonocoques de l'Institut Alfred-Fournier.
- L'information des professionnels concernant les bonnes pratiques de détection et de prise en charge thérapeutique est nécessaire, compte tenu de la recrudescence des gonocoques ces dernières années et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques.
- L'information des patients concernant les infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* est nécessaire, en raison du risque de complications locorégionales, de la diffusion à l'entourage, du dépistage et de la prise en charge thérapeutique simultanée de ces deux infections.

► STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION À NEISSERIA GONORRHOEAE EN FRANCE : PROPOSITIONS

6. L'état des lieux concernant l'épidémiologie de l'infection a montré que les données disponibles ne permettaient pas d'identifier l'ensemble des critères nécessaires à la définition d'une population cible. Cependant, sous réserve d'une validation ultérieure par la production de données épidémiologiques complémentaires, au vu des données issues des systèmes de surveillance actuels et des recommandations de dépistage élaborées dans les autres pays, et après avis du groupe de travail, deux scénarios sont proposés :

■ Scénario 1 : dépistage ciblé dans les sous-groupes de population présentant des facteurs de risque

- les personnes dépistées ou diagnostiquées pour une autre IST ;
- les personnes ayant des antécédents d'IST dont le gonocoque ;
- les HSH ;
- les personnes porteuses du VIH ;
- les hommes et les femmes ayant des comportements sexuels à risque :
 - personnes ayant eu plusieurs partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois, et ayant une utilisation inadaptée des préservatifs,
 - partenaire sexuel d'une personne infectée par le gonocoque ou par une autre IST.

Cette stratégie correspond à un dépistage ciblé des individus présentant des facteurs de risque, et concerne tous les professionnels de santé et les structures de soins.

■ Scénario 2 : dépistage de l'ensemble des individus ayant recours aux soins dans les CDAG-CIDDIST, les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), les centres d'orthogénie et les centres de santé sexuelle.

Cette stratégie correspond à un dépistage ciblé dans des environnements particuliers.

Néanmoins, la production de données épidémiologiques complémentaires, et en particulier, concernant des sous-groupes de population à risque potentiel (population des départements d'outre-mer, personnes en situation de prostitution, population carcérale, population migrante en provenance de pays d'endémie, etc.), reste indispensable à l'évaluation de la pertinence du dépistage et des modalités de sa mise en œuvre, et à l'élaboration de recommandations.

Perspectives et pistes de recherche

Ce rapport d'orientation a permis de mettre en évidence plusieurs pistes d'évolution et besoins d'information, afin d'améliorer la prise en charge globale et d'évaluer l'efficacité et l'efficience de différentes stratégies de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* en France. Des recommandations pourront être formulées, une fois comblés les besoins de connaissances identifiés.

Deux pistes sont proposées, afin d'appréhender la prévalence et l'incidence de l'infection à gonocoques en population générale et dans des sous-groupes, et de définir les caractéristiques des individus à risque potentiel.

► Le renforcement de la surveillance épidémiologique des gonococcies par les différents réseaux existants

- Rénago : recueil des données des départements d'outre-mer ; des réseaux locaux sont en cours de développement pour suivre l'évolution des tendances dans ces zones, favorisé par la mise en place de cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE).
- RésIST : amélioration de la participation des CDAG-CIDDIST hors Île-de-France, avec la mise en place des CIRE au sein de chaque ARS ; participation d'autres structures publiques dans la prise en charge des IST et élargissement aux médecins spécialistes.

► La mise en œuvre d'études épidémiologiques

Des études pourront être mises en œuvre, afin de quantifier la population ciblée ainsi que des études ponctuelles permettant d'améliorer la connaissance de la population concernée.

Ces études devront prendre en compte les disparités géographiques, (Île-de-France/province, mais aussi France métropolitaine/départements d'outre-mer), et les tendances actuelles de l'évolution de l'infection mises en évidence par les différents réseaux de surveillance.

Plusieurs objectifs généraux peuvent être identifiés à ce stade :

- mesure de la prévalence et de l'incidence des gonococcies :
 - en population générale ;
 - dans des sous-groupes à risque potentiel identifiées par les données de surveillance ;
 - dans des populations à risque potentiel pour lesquelles aucune information n'est disponible : outre-mer, DFA et notamment Guyane, les personnes en situation de prostitution, la population carcérale, la population migrante en provenance de pays d'endémie.
- amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et de ses répercussions :
 - concernant la population féminine jeune, compte tenu du caractère le plus souvent asymptomatique de l'infection, des complications, du risque de transmission au nouveau-né, et de l'augmentation du nombre de cas identifiés par les réseaux de surveillance – l'utilisation des tests de dépistage par TAAN est préconisée ;
 - concernant le risque de transmission et de réception du VIH ;
 - concernant les co-infections avec d'autres IST (*Chlamydia trachomatis* en particulier) ;
 - dans les localisations anales et pharyngées ;
 - portant sur l'évolution en l'absence de traitement.

Annexe 1. Recherche documentaire

1.1 Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le **tableau 29** présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline et les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée).

Tableau 29 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Dépistage des gonocoques			
Recommandations		01/1998 – 08/2010	24
Étape 1	(gonorrhoea OU neisseria gonorrhoeae)/de OR (gonorrh* OR gonoc*)/ti,ab		
ET			
Étape 2	(mass screening OR diagnosis OR physical examination)/de OR diagnosis/subheading OR (screen* OR test OR tests OU testing OR detection*)/ti,ab		
ET			
Étape 3	(guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic OR practice guidelines as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/publication type OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
Méta-analyses, revues systématiques		01/1998 – 08/2010	4
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 4	(meta-analysis as topic/de OR meta-analysis /publication type OR (metaanalysis OR meta-analysis OR meta analysis)/ti OR systematic review/ti,ab		
Revue de la littérature		01/1998 – 08/2010	114
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 5	review literature as topic/de OR review/publication type OR review/ti		
Données économiques – Tous types d'études		01/1998 – 08/2010	80
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 6	(cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost-analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health OR economics)/de OR economics/subheading OR (cost* OR economic*)/ti OR		

(cost of illness OR burden of disease)/ti,ab

Coût des tests de biologie moléculaire pour le dépistage des gonocoques

Tous types d'études	01/1998 – 03/2008	29
Étape 1 ET Étape 6 ET Étape 7	(nucleic acid amplification techniques OU ligase chain reaction OU polymerase chain reaction OU amplified fragment length polymorphism analysis OU primed in situ labelling OU random amplified polymorphic DNA technique OU reverse transcriptase polymerase chain reaction OU self-sustained sequence replication)/de OU (DNA amplification* OU nucleic acid amplification* OU molecular test* OU nucleic acid detection*)/ti,ab	

Dépistage simultané de gonocoques et chlamydia par amplification génique

Tous types d'études	01/2000 – 10/2009	80
Étape 1 ET Étape 8	(chlamydia trachomatis OR chlamydia infections)/de OR chlamydia*/ti)	
ET Étape 9	(nucleic acid amplification techniques OR DNA probes OR DNA, bacterial OR reagent kits, diagnostic OR sensitivity and specificity)/de OR (nucleic acid amplification* OR DNA amplification* OR PCR OR polymerase chain reaction*)ti OR Aptima Combo 2/ti,ab	

Management de la gonorrhée

Recommandations	01/1998 – 08/2010	8
Étape 1 ET Étape 3 SAUF Étape 2		
Méta-analyses, revues systématiques	01/1998 – 08/2010	10
Étape 1 ET Étape 4 SAUF Étape 2		
Revue de la littérature	01/1998 – 08/2010	51
Étape 1 ET Étape 5 SAUF Étape 2		
Données économiques – Tous types d'études	01/1998 – 08/2010	36
Étape 1 ET Étape 6 SAUF Étape 2		

* troncature ; M : Medline ; P : Pascal ; de : *descriptor* ; ti : *title* ; ab : *abstract*.

1.2 Sites consultés

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
 - Ameli, Assurance maladie en ligne ;
 - Bibliothèque interuniversitaire de médecine ;
 - Bibliothèque médicale AF Lemanissier ;
 - Catalogue et Index des sites médicaux francophones ;
 - Collège des économistes de la santé ;
 - Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques ;
 - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ;
 - Éco-Santé ;
 - Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision ;
 - Expertise collective de l'INSERM ;
 - Fédération nationale des observatoires régionaux de santé ;
 - Haut Conseil de la santé publique ;
 - Institut de recherche et documentation en économie de la santé ;
 - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ;
 - Institut national de la statistique et des études économiques ;
 - Institut de veille sanitaire ;
 - Institut national du cancer ;
 - La Documentation française ;
 - Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports ;
 - Mutualité française ;
 - Portail de la statistique publique française ;
 - Réseau d'évaluation en économie de la santé ;
 - Santé décision management ;
 - Société française de médecine générale ;
 - Société française de microbiologie ;
 - Société française de Santé Publique ;
 - Unions régionales des caisses d'assurance maladie.
-
- *Adelaide Health Technology Assessment* ;
 - Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé ;
 - *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña* ;
 - *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía* ;
 - *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia* ;
 - *Agency for Healthcare Research and Quality* ;
 - *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* ;
 - *Alberta Medical Association* ;
 - *American College of Physicians* ;
 - *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical* ;
 - *Blue Cross Blue Shield Association* ;
 - *Blue Cross Blue Shield Association – Cost Studies* ;
 - *BMJ Clinical Evidence* ;
 - *California Technology Assessment Forum* ;
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* ;
 - *Canadian Task Force on Preventive Health Care* ;
 - *Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines* ;
 - *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* ;
 - *Centre for Clinical Effectiveness* ;
 - *Centre for Reviews and Dissemination* ;
 - *Clinical Knowledge Summaries* ;
 - *Cochrane Library* ;
 - *Canadian Medical Association Infobase* ;
 - *College of Physicians and Surgeons of Alberta* ;
 - Conseil Supérieur de la Santé ;
 - *Department of Health* ;
 - *European Network of Health Economics Evaluation Databases* ;
 - Euroscan ;
 - Groupe de recherche interdisciplinaire en santé ;
 - *Guidelines Advisory Committee* ;
 - *Guidelines and Protocols Advisory Committee* ;
 - *Guidelines International Network* ;
 - *Health Economics and Decisions Science* ;
 - *Health Economics Resource Centre – University of York* ;
 - *Health and Safety Executive Horizon Scanning* ;
 - *Health Services Technology Assessment Text* ;
 - *Horizon Scanning* ;

- *IDEAS Economics and Finance Research* ;
- *Infectious Diseases Society of America* ;
- Institut national d'Assurance Maladie-Invalidité ;
- Institut national de santé publique du Québec ;
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences* ;
- *Institute for Clinical Systems Improvement* ;
- *Institute for Health Economics* ;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* ;
- *Instituto Mexicano del Seguro Social/Evaluación de Tecnologías para la Salud* ;
- *Instituto de Salud Carlos III/Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* ;
- *International Union against Sexually Transmitted Infections* ;
- *Intute Health & Life Sciences* ;
- *Medical Services Advisory Committee* ;
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee* ;
- *National Bureau of Economic Research* ;
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* ;
- *National Guidelines Clearinghouse* ;
- *National Health and Medical Research Council* ;
- *National Health Services* ;
- *National Health Services Economic Evaluation Database* ;
- *National Health Services Scotland* ;
- *National Horizon Scanning Centre* ;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* ;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence Costing Tools* ;
- *National Institutes of Health* ;
- *National Library of Guidelines Specialist Library* ;
- *New Zealand Guidelines Group* ;
- *New Zealand Health technology Assessment* ;
- *Ontario Health Technology Advisory Committee* ;
- *Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines* ;
- *Regional Evaluation Panel* ;
- Santé Canada ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ;
- *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* ;
- *Singapore Ministry of Health* ;
- *Tripdatabase* ;
- Unité de socio-économie de la santé ;
- *U.S. Preventive Services Task Force* ;
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program* ;
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration* ;
- *World Health Organization*.

Références bibliographiques

1. Item n°95 : maladies sexuellement transmissibles : infections urogénitales à gonocoque et *Chlamydia trachomatis* (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre). Ann Dermatol Vénérolog 2005;132(Suppl 10):59-63.
2. Scrivener Y, Cribier B. Infections urogénitales à gonocoques et à Chlamydia (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre) : épidémiologie, diagnostic, évolution, traitement. Rev Prat 2001;51(4):453-8.
3. Halioua B, Lassau F, Janier M, Dupin N, Bouscarat F, Chartier C. Gonococcie. Ann Dermatol Vénérolog 2006;133(8-9 Cah 2):2S11-2.
4. Chainé B, Lassau F, Janier M. Infections à gonocoques : aspects actuels et prise en charge. Rev Prat 2010;60:533-8.
5. Farhi D, Dupin N. Infections sexuellement transmissibles. Gonococcies, chlamydioses, syphilis. Rev Prat 2007;57(13):1471-80.
6. International Union Against Sexually Transmitted Infection, World Health Organization, Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2009;20(7):453-7.
7. Čerkez-Habek J, Habek D. Epidemiologic characteristics of sexually transmitted infection/coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Acta Med Croatica 2001;55(4-5):191-201.
8. Janier M, Lassau F, Casin I, Morel P. Pharyngeal gonorrhoea: the forgotten reservoir. Sex Transm Infect 2003;79(4):345.
9. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous gonococcal infections. Clin Dermatol 2004;22(6):476-80.
10. Donders GG. Management of genital infections in pregnant women. Curr Opin Infect Dis 2006;19(1):55-61.
11. MacDonald N, Mailman T, Desai S. Gonococcal infections in newborns and in adolescents. Adv Exp Med Biol 2008;609:108-30.
12. Holder NA. Gonococcal infections. Pediatr Rev 2008;29(7):228-34.
13. Tarr ME, Gilliam ML. Sexually transmitted infections in adolescent women. Clin Obstet Gynecol 2008;51(2):306-18.
14. Health Protection Agency. STI annual data tables 2010. <<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/STIs/STIsAnnualData/>> [consulté en 02/2010].
15. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998;24(2):305-22.
16. Laga M, Crabbé F. Définition des maladies sexuellement transmissibles. Relations entre maladies sexuellement transmises et infection à HIV. Acta Urol Belg 1993;61(1-2):55-60.
17. Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, Fox R, Peterman TA, Hook EW. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. AIDS 1994;8(3):351-5.
18. Craib KJ, Meddings DR, Strathdee SA, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men. Genitourin Med 1995;71(3):150-4.

19. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie mondiale de lutte contre les infections sexuellement transmissibles : 2006-2015. Genève: OMS; 2007. http://www.who.int/reproductive-health/publications/fr/stisstrategy/stis_strategy_fr.pdf
20. Cook RL, Hutchison SL, Østergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 2005;142(11):914-25.
21. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75(1):3-17.
22. Wasserheit JN. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Epidemiological synergy. Sex Transm Dis* 1992;19(2):61-77.
23. Goulet V, Sednaoui P, Massari V, Laurent E, Réseau Rénago. Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. *BEH* 2001;14:61-3.
24. Bouillant C, Sednaoui P, Laurent E, Alonso JM, Goulet V. Surveillance des infections à *Neisseria Gonorrhoeae* par un réseau de Laboratoires (Rénago 1995). *BEH* 1997;31:141-2.
25. Gallay A, Bouyssou-Michel A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P, Réseau Rénago. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. *BEH* 2008;5-6:33-6.
26. Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Réseau Rénago. Les infections à gonocoque en 2001-2003. Données du réseau Rénago 2004. http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/infections_gonocoque.pdf [consulté en 01/2011].
27. Institut national de veille sanitaire, Institut Alfred Fournier, Gallay A, Herida M, Laurent E, Basselier B, *et al.* L'épidémiologie des infections à gonocoques en France, 1996-2005. Saint Maurice: INVS; 2007.
28. Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Goulet V, Réseau Rénago. Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques (Rénago). *BEH* 2004;15:57-9.
29. Institut de veille sanitaire. Infections gonococciques - Bulletin des réseaux de surveillance des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) au 31 décembre 2007 - Rénago, Rénachla et RésIST - 2007. http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist/bulletin_ist_311207.pdf [consulté en 01/2010].
30. Gallay A, Bouyssou A, Fischer A, Dupin N, Lassau F, Lemarchand N, *et al.* L'infection par le VIH parmi les patients avec un diagnostic d'infection sexuellement transmissible dans le réseau RésIST entre 2000 et 2007 en France. *BEH* 2008;45-46:453-7.
31. Herida M. Enquête nationale auprès des Conseils généraux sur les infections à gonocoque diagnostiquées, France métropolitaine, 2001 et 2002. *BEH* 2004;15:60.
32. Institut nationale de veille sanitaire, Réseau Sentinelles, Gallay A. Enquête "Urétrites masculines". Rapport d'étude épidémiologique. Saint Maurice: INVS; 2009.
33. Massari V, Dorléans Y, Flahault A. Persistent increase in the incidence of acute male urethritis diagnosed in general practices in France. *Br J Gen Pract* 2006;56(523):110-4.
34. Moran J. Gonorrhoea. *Clin Evid* 2003;(10):1854-62.
35. Gift T, Walsh C, Haddix A, Irwin KL. A cost-effectiveness evaluation of testing and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection

- among asymptomatic women infected with *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Dis 2002;29(9):542-51.
36. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Valin N, Massari V, Flahault A. Modifications des pratiques sexuelles des hommes consultant pour uréthrite en France. Réseau Sentinelles. Enquête 2004-4. Paris: INSERM; 2005.
37. Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM, Kohn R, Philip SS, Liska S, *et al*. Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. Clin Infect Dis 2009;49(12):1793-7.
38. Sultan S, Bauer P, Atienza P. Infections sexuellement transmissibles anorectales. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses 2007;8-003-I-10.
39. Institut de veille sanitaire, Agence nationale de recherches sur le sida. Enquête presse gay 2004. Rapport. Paris: La Documentation française; 2007.
40. Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France : pratiques, genre et santé. Paris: La Découverte; 2007.
41. Institut de veille sanitaire, Tarnaud C, Bouyssou A, Gallay A. Protocole d'étude de l'enquête gonocoque 2009. Etude des infections à gonocoque déclarées dans le réseau Rénago. Saint Maurice: INVS; 2009. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/protocole_enquete_gonocoque_2009/protocole_enquete_gonocoque_2009.pdf
42. Tapsall J. Current concepts in the management of gonorrhoea. Expert Opin Pharmacother 2002;3(2):147-57.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 2006;55:1-94.
44. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 3):S84-101.
45. Agence de Santé Publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Ottawa: Agence de Santé Publique du Canada; 2008. http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/Guidelines_Fr_complete_06-26-08.pdf
46. British Association for Sexual Health and HIV. National guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults 2005. Londres: BASHH; 2005.
47. US Preventive services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality. The guide to clinical preventive services 2008. Recommendations of the U.S. preventive services task force. Rockville: AHRQ; 2008.
48. Miller WC, Ford CA, Morris M, Hancock MS, Schmitz JL, Hobbs MM, *et al*. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. JAMA 2004;291(18):2229-36.
49. Rosenvinge MM, Lau R. Screening for asymptomatic chlamydia in women--how often would gonorrhoea be missed? Int J STD AIDS 2009;20(8):571-2.
50. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. Am J Public Health 2007;97(6):1118-25.
51. Rao GG, Bacon L, Evans J, Dejahang Y, Michalczyk P, Donaldson N, *et al*. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* infection in young subjects attending community clinics in South London. Sex Transm Infect 2008;84(2):117-21.

52. Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhea: some possible remedies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4(4):619-28.
53. Institut National de Santé Publique du Québec. La détection de l'infection gonococcique dans les laboratoires biomédicaux du Québec face à l'émergence de la résistance de *N. Gonorrhoeae* à la ciprofloxacine. Montreal: Gouvernement du Québec; 2006.
54. British Association for Sexual Health and HIV. Sexually transmitted infections : UK national screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006.
55. Chacko MR, Wiemann CM, Smith PB. Chlamydia and gonorrhea screening in asymptomatic young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(3):169-78.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Sentinel surveillance system for antimicrobial resistance in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *MMWR* 1987;36(35):585-3.
57. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections. Sexually transmitted infections surveillance in Europe. Annual report No. 3 2008.
<http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2004/action2/docs/2004_2_08_a1_en.pdf> [consulté en 01/2010].
58. Sednaoui P, Catalan F. Rénago. Bilan de 11 mois de fonctionnement. *BEH* 1986;43:169-72.
59. Delpech V, Martin IM, Hughes G, Nichols T, James L, Ison CA, *et al.* Epidemiology and clinical presentation of gonorrhoea in England and Wales: findings from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme 2001-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85(5):317-21.
60. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36(1):11-9.
61. Chesson HW, Collins D, Koski K. Formulas for estimating the costs averted by sexually transmitted infection (STI) prevention programs in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2008;6(10).
62. Pultorak E, Wong W, Rabins C, Mehta SD. Economic burden of sexually transmitted infections: incidence and direct medical cost of *Chlamydia*, gonorrhea, and syphilis among Illinois adolescents and young adults, 2005-2006. *Sex Transm Dis* 2009;36(10):629-36.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommended treatment regimens for gonococcal infections and associated conditions - United States, April 2007 2007.
<<http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/GonUpdateApril2007.pdf>> [consulté en 01/2011].
64. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(7):821-34.
65. Mayaud P, Ka-Gina G, Cornelissen J, Todd J, Kaatano G, West B, *et al.* Validation of a WHO algorithm with risk assessment for the clinical management of vaginal discharge in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Infect* 1998;74(Suppl 1):S77-S84.
66. Organisation Mondiale de la Santé. Infections sexuellement transmissibles et autres infections de l'appareil reproducteur. Guide des pratiques essentielles. Genève: OMS; 2005.
http://www.who.int/reproductive-health/publications/fr/stis_gep/text_fr.pdf
67. Tsai CH, Lee TC, Chang HL, Tang LH, Chiang CC, Chen KT. The cost-effectiveness of syndromic management for male sexually transmitted disease patients with urethral discharge symptoms and genital ulcer disease in Taiwan. *Sex Transm Infect*

2008;84(5):400-4.

68. Vickerman P, Watts C, Peeling RW, Mabey D, Alary M. Modelling the cost effectiveness of rapid point of care diagnostic tests for the control of HIV and other sexually transmitted infections among female sex workers. *Sex Transm Infect* 2006;82(5):403-12.

69. Wang Q, Yang P, Zhong M, Wang G. Validation of diagnostic algorithms for syndromic management of sexually transmitted diseases. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(2):181-6.

70. Sahin-Hodoglugil NN, Woods R, Pettifor A, Walsh J. A comparison of cost-effectiveness of three protocols for diagnosis and treatment of gonococcal and chlamydial infections in women in Africa. *Sex Transm Dis* 2003;30(5):455-69.

71. Djajakusumah T, Sudigdoadi S, Keersmaekers K, Meheus A. Evaluation of syndromic patient management algorithm for urethral discharge. *Sex Transm Infect* 1998;74(Suppl 1):S29-S33.

72. Olshen E, Shrier LA. Diagnostic tests for chlamydial and gonorrheal infections. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(3):192-8.

73. Mahony JB, Coombes BK, Chernesky MA. *Chlamydia* and *chlamydophila*. In: Murray PR, ed. *Manual of clinical microbiology*. 8 ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 991-1004.

74. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet* 1998;351(Suppl 3):2-4.

75. British Association for Sexual Health and HIV, Health Protection Agency. *Guidance for gonorrhoea testing in England and Wales*. London: Health Protection Agency; 2010. www.bashh.org/documents/2580

76. Centers for Disease Control and Prevention, Johnson RE, Newhall WJ, Papp

JR, Knapp JS, Black CM, *et al*. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections--2002. *MMWR* 2002;51(RR-15):1-38.

77. Vickerman P, Peeling RW, Watts C, Mabey D. Detection of gonococcal infection : pros and cons of a rapid test. *Mol Diagn* 2005;9(4):175-9.

78. van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1751-6.

79. Young H, Manavi K, McMillan A. Evaluation of ligase chain reaction for the non-cultural detection of rectal and pharyngeal gonorrhoea in men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2003;79(6):484-6.

80. Page-Shafer K, Graves A, Kent C, Balls JE, Zapitz VM, Klausner JD. Increased sensitivity of DNA amplification testing for the detection of pharyngeal gonorrhea in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):173-6.

81. Laboratoire de biologie médicale Patrick Delpuech. Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) 2001. <<http://www.laboratoire-delpuech.com/gbea.html>> [consulté en 01/2010].

82. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis*. Paris: ANAES; 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome1_rap.pdf

83. Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge. *J Mol Diagn* 2006;8(1):3-15.

84. US Preventive Task Force, Glass N, Nelson HD, Villemyer K. Screening for gonorrhea: update of the evidence. Silver Spring: AHRQ; 2005.
85. Livengood CH, III, Wrenn JW. Evaluation of COBAS AMPLICOR (Roche): accuracy in detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by coamplification of endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2928-32.
86. Cosentino LA, Landers DV, Hillier SL. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by strand displacement amplification and relevance of the amplification control for use with vaginal swab specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3592-6.
87. Crotchfelt KA, Welsh LE, DeBonville D, Rosenstraus M, Quinn TC. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in genitourinary specimens from men and women by a coamplification PCR assay. *J Clin Microbiol* 1997;35(6):1536-40.
88. Darwin LH, Cullen AP, Arthur PM, Long CD, Smith KR, Girdner JL, *et al.* Comparison of Digene hybrid capture 2 and conventional culture for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):641-4.
89. Moncada J, Schachter J, Hook EW, Ferrero D, Gaydos C, Quinn TC, *et al.* The effect of urine testing in evaluations of the sensitivity of the Gen-Probe APTIMA[®] Combo 2 assay on endocervical swabs for *Chlamydia trachomatis* and *neisseria gonorrhoeae*: the infected patient standard reduces sensitivity of single site evaluation. *Sex Transm Dis* 2004;31(5):273-7.
90. Gaydos CA, Quinn TC, Willis D, Weissfeld A, Hook EW, Martin DH, *et al.* Performance of the APTIMA Combo 2 assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):304-9.
91. van der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, Hook E, Lenderman C, Quinn T, *et al.* Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. *J Clin Microbiol* 2001;39(3):1008-16.
92. Martin DH, Cammarata C, van der Pol B, Jones RB, Quinn TC, Gaydos CA, *et al.* Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2000;38(10):3544-49.
93. Mukenge-Tshibaka L, Alary M, Bernier F, van Dyck E, Lowndes CM, Guédou A, *et al.* Diagnostic performance of the Roche AMPLICOR PCR in detecting *Neisseria gonorrhoeae* in genitourinary specimens from female sex workers in Cotonou, Benin. *J Clin Microbiol* 2000;38(11):4076-9.
94. van Doornum GJ, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten S. Comparison between the LCx Probe system and the COBAS AMPLICOR system for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in patients attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001;39(3):829-35.
95. Knox J, Tabrizi SN, Miller P, Petoumenos K, Law M, Chen S, *et al.* Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis* 2002;29(11):647-54.
96. Higgins SP, Klapper PE, Struthers JK, Bailey AS, Gough AP, Moore R, *et al.* Detection of male genital infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* using an automated multiplex PCR system (Cobas Amplicor). *Int J STD AIDS* 1998;9(1):21-4.
97. Whiley DM, Garland SM, Harnett G, Lum G, Smith DW, Tabrizi SN, *et al.* Exploring 'best practice' for nucleic acid detection of

Neisseria gonorrhoeae. Sex Health 2008;5(1):17-23.

98. Boyadzhyan B, Yashina T, Yatabe JH, Patnaik M, Hill CS. Comparison of the APTIMA CT and GC assays with the APTIMA combo 2 assay, the Abbott LCx assay, and direct fluorescent-antibody and culture assays for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol 2004;42(7):3089-93.

99. Ota KV, Tamari IE, Smieja M, Jamieson F, Jones KE, Towns L, *et al.* Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Gen-Probe Aptima Combo 2 assay and culture. Sex Transm Infect 2009;85(3):182-6.

100. Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. Sex Transm Dis 2008;35(7):637-42.

101. Palmer HM, Mallinson H, Wood RL, Herring AJ. Evaluation of the specificities of five DNA amplification methods for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol 2003;41(2):835-7.

102. Alexander S. The challenges of detecting gonorrhoea and chlamydia in rectal and pharyngeal sites: could we, should we, be doing more? Sex Transm Infect 2009;85(3):159-60.

103. Levett PN, Brandt K, Olenius K, Brown C, Montgomery K, Horsman GB. Evaluation of three automated nucleic acid amplification systems for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in first-void urine specimens. J Clin Microbiol 2008;46(6):2109-11.

104. Lowe P, O'Loughlin P, Evans K, White M, Bartley PB, Vohra R. Comparison of the Gen-Probe APTIMA Combo 2 assay to the AMPLICOR CT/NG assay for detection of

Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* in urine samples from Australian men and women. J Clin Microbiol 2006;44(7):2619-21.

105. Chernesky MA, Martin DH, Hook EW, Willis D, Jordan J, Wang S, *et al.* Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in male urine and urethral swabs. J Clin Microbiol 2005;43(1):127-31.

106. Chernesky M, Jang D, Portillo E, Chong S, Smieja M, Luinstra K, *et al.* Abilities of APTIMA, AMPLICOR, and ProbeTec assays to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in PreservCyt ThinPrep liquid-based Pap samples. J Clin Microbiol 2007;45(8):2355-8.

107. Moncada J, Schachter J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol 2009;47(6):1657-62.

108. Alexander S, Ison C, Parry J, Llewellyn C, Wayal S, Richardson D, *et al.* Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect 2008;84(6):488-92.

109. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, *et al.* Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. Sex Transm Dis 2005;32(12):725-8.

110. Masek BJ, Arora N, Quinn N, Aumakhan B, Holden J, Hardick A, *et al.* Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. J Clin

Microbiol 2009;47(6):1663-7.

gonorrhoeae. J Clin Microbiol
2004;42(9):4332-4.

111. Garland SM, Tabrizi SN. Diagnosis of sexually transmitted infections (STI) using self-collected non-invasive specimens. Sex Health 2004;1(2):121-6.

118. Tabrizi SN, Chen S, Cohenford MA, Lentricchia BB, Coffman E, Shultz T, *et al*. Evaluation of real time polymerase chain reaction assays for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical samples tested positive in the Roche Cobas Amplicor assay. Sex Transm Infect 2004;80(1):68-71.

112. Hobbs MM, van der Pol B, Totten P, Gaydos CA, Wald A, Warren T, *et al*. From the NIH: Proceedings of a workshop on the importance of self-obtained vaginal specimens for detection of sexually transmitted infections. Sex Transm Dis 2008;35(1):8-13.

119. Greer L, Wendel GD. Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. Infect Dis Clin North Am 2008;22(4):601-17.

113. Chernesky MA, Hook EW, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, *et al*. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* infections. Sex Transm Dis 2005;32(12):729-33.

120. Alary M, Gbenafa-Agossa C, Aïna G, Ndour M, Labbé AC, Fortin D, *et al*. Evaluation of a rapid point-of-care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. Sex Transm Infect 2006;82(Suppl 5):v29-v32.

114. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Urine based testing for gonorrhea and chlamydia: A review of diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and compliance . Ottawa: CADTH; 2009.
http://www.cadth.ca/media/pdf/L0124_Urine_Based_Testing_for_Gonorrhea_and_Chlamydia_final.pdf

121. Benzaken AS, Galban EG, Antunes W, Dutra JC, Peeling RW, Mabey D, *et al*. Diagnosis of gonococcal infection in high risk women using a rapid test. Sex Transm Infect 2006;82(Suppl 5):v26-v28.

115. Smith DW, Tapsall JW, Lum G. Guidelines for the use and interpretation of nucleic acid detection tests for *Neisseria gonorrhoeae* in Australia: a position paper on behalf of the Public Health Laboratory Network. Commun Dis Intell 2005;29(4):358-65.

122. Farhi D, Hotz C, Poupet H, Gerhardt P, Morand P, Poyart C, *et al*. *Neisseria gonorrhoeae* antibiotic resistance in Paris, 2005 to 2007: implications for treatment guidelines. Acta Derm Venereol 2009;89(5):484-7.

116. Boel CHE, van Herk CMC, Berretty PJM, Onland GHW, van den Brule AJC. Evaluation of conventional and real-time PCR assays using two targets for confirmation of results of the COBAS AMPLICOR *Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae* test for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical samples. J Clin Microbiol 2005;43(5):2231-5.

123. Dan M. The use of fluoroquinolones in gonorrhoea: the increasing problem of resistance. Expert Opin Pharmacother 2004;5(4):829-54.

117. Bruisten SM, Noordhoek GT, van den Brule AJ, Duim B, Boel CH, El-Faouzi K, *et al*. Multicenter validation of the *cppB* gene as a PCR target for detection of *Neisseria*

124. Echols RM, Heyd A, O'Keeffe BJ, Schacht P. Single-dose ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated *gonorrhoea*: a worldwide summary. Sex Transm Dis 1994;21(6):345-52.

125. Gransden WR, Warren CA, Phillips I, Hodges M, Barlow D. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin. Lancet 1990;335(8680):51.

126. Tapsall JW, Shultz TR, Lovett R, Munro R. Failure of 500 mg ciprofloxacin therapy in male urethral gonorrhoea. *Med J Aust* 1992;156(2):143.
127. Birley H, McDonald P, Carey P, Fletcher J. High level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Genitourin Med* 1994;70(4):292-3.
128. Mann J, Kropp R, Wong T, Venne S, Romanowski B, Expert Working Group for the Canadian STI Guidelines. Gonorrhea treatment guidelines in Canada: 2004 update. *CMAJ* 2004;171(11):1345-6.
129. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: the impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):555-77.
130. Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 4):S263-S268.
131. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; 2005.
<http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mp140905.pdf>
132. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Actualisation octobre 2008. Saint-Denis: Afssaps; 2008.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/cbe108d870b0b9e38f3b40cdfd1d46.pdf
133. Tyson M. Guidance for first-line treatment of anogenital gonorrhoea infection. *Br J Nurs* 2005;14(12):646-2.
134. Kropp RY, Latham-Carmanico C, Steben M, Wong T, Duarte-Franco E. What's new in management of sexually transmitted infections? Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2006 Edition. *Can Fam Physician* 2007;53(10):1739-41.
135. Association of Genitourinary Medicine, Medical Society for the Study of Venereal Diseases. National guideline for the management of gonorrhoea in adults. *Sex Transm Infect* 1999;75(Suppl 1):S13-S15.
136. International Union Against Sexually Transmitted Infection, European Office of the World Health Organization, Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):27-9.
137. Agence de Santé Publique du Canada. Mises à jour des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Ottawa: Agence de Santé Publique du Canada; 2010.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/sti-its-fra.pdf>
138. Ministry of Health Singapore. Management of genital ulcers and discharges. MOH clinical practice guidelines 1/2009. Singapore: MOH; 2009.
http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/Mx%20of%20Genital%20Ulcers%20and%20Discharges%20Booklet.pdf
139. Wiesner PJ. Gonococcal pharyngeal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18(1):121-9.
140. Shigemura K, Shirakawa T, Okada H, Tanaka K, Uda K, Kamidono S, et al. Rapid detection of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* by denaturing high-performance liquid chromatography. *J Microbiol Methods* 2004;59(3):415-21.
141. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2001.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_ar.pdf

142. British Association for Sexual Health and HIV, Rogstad K, Thomas A, Williams O, Forster G, Munday P, *et al.* United Kingdom national guideline on the management of sexually transmitted infections and related conditions in children and young people (2009). London: BASHH; 2009.
143. British Association for Sexual Health and HIV, The Medical Foundation for AIDS & Sexual Health. Standards for the management of sexually transmitted infections (STIs). London: BASHH; 2010. <http://www.bashh.org/documents/2513>
144. US Preventive Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. Silver Spring: AHRQ; 2005.
145. Meyers D, Wolff T, Gregory K, Marion L, Moyer V, Nelson H, *et al.* USPSTF Recommendations for STI screening. *Am Fam Physician* 2008;77(6):819-24.
146. US Preventive services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality. The guide to clinical preventive services. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK37637/pdf/TOC.pdf>
147. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, Oleske JM, Libman H, Currier JS, *et al.* Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):609-29.
148. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Guide québécois du dépistage. Infections transmissibles sexuellement et par le sang. Montréal: Gouvernement du Québec; 2006.
149. Bernstein KT, Mehta SD, Rompalo AM, Erbeding EJ. Cost-effectiveness of screening strategies for gonorrhea among females in private sector care. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):813-21.
150. Aledort JE, Hook EWI, Weinstein MC, Goldie SJ. The cost effectiveness of *gonorrhea* screening in urban emergency departments. *Sex Transm Dis* 2005;32(7):425-36.
151. Kraut-Becher JR, Gift TL, Haddix AC, Irwin KL, Greifinger RB. Cost-effectiveness of universal screening for chlamydia and gonorrhea in US jails. *J Urban Health* 2004;81(3):453-71.
152. Lifson AR, Halcon LL, Hannan P, St Louis ME, Hayman CR. Screening for sexually transmitted infections among economically disadvantaged youth in a national job training program. *J Adolesc Health* 2001;28(3):190-6.
153. Farley TA, Cohen DA, Wu SY, Besch CL. The value of screening for sexually transmitted diseases in an HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(5):642-8.
154. Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, Witt MD, Guerrero M, Daar ES. Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors, and screening strategies. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(12):947-54.
155. Mehta SD, Bishai D, Howell R, Rothman RE, Quinn TC, Zenilman JM. Cost-effectiveness of five strategies for gonorrhea and chlamydia control among female and male emergency department patients. *Sex Transm Dis* 2002;29(2):83-91.
156. Silva A, Glick NR, Lyss SB, Hutchinson AB, Gift TL, Pealer LN, *et al.* Implementing an HIV and sexually transmitted disease screening program in an emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49(5):564-72.
157. Gift TL, Irwin KL. Factors that influence the cost effectiveness of gonorrhea screening in emergency departments. *Sex Transm Dis* 2005;32(7):437-8.

158. Bloomfield PJ, Kent C, Campbell D, Hanbrook L, Klausner JD. Community-based chlamydia and gonorrhea screening through the United States mail, San Francisco. *Sex Transm Dis* 2002;29(5):294-7.
159. Smith KJ, Cook RL, Ness RB. Cost comparisons between home-and clinic-based testing for sexually transmitted diseases in high-risk young women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007;2007:62467.
160. Macauley S, Creighton S. Testing commercial sex workers for chlamydia and gonorrhoea on outreach. *Sex Transm Infect* 2009;85(3):231-2.
161. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations du CSHPF du 16 Novembre 2001 sur les infections sexuellement transmissibles. Paris: DGS; 2001.
162. Inspection Générale des Affaires Sociales, Rousseau-Giral AC, Schmieder E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du sida et de la tuberculose. Paris: IGAS; 2003.
163. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal officiel* 2004;11 août.
164. Direction générale de la santé. Programme national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2005-2008. Paris: DGS; 2005.
http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/sida/AP2006/programme_sida_DGS_2005-2008.pdf
165. Conseil national du sida, Rozenbaum W, Brun-Vézinet F, Mathiot P, Saout C, Bourdillon F, *et al.* Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Paris: CNS; 2006.
166. Yéni P, Ministère de la Santé de la Jeunesse des Sports et de la Vie associative. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: La Documentation française; 2008.
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/084000593/0000.pdf>
167. Lert F, Pialoux G. Mission RDRs. Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009.
http://www.vih.org/documents/rdrs_rapport_VL.pdf
168. Derancourt C, Vernay-Vesse C, Timsit FJ, Verraes-Derancourt S, Passeron A, Halioua B. Prévention des MST. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006;133(8-9 Cah 2):2S67-71.
169. Chesson HW. Estimated effectiveness and cost-effectiveness of federally funded prevention efforts on gonorrhea rates in the United States, 1971-2003, under various assumptions about the impact of prevention funding. *Sex Transm Dis* 2006;33(10 Suppl):S140-S144.
170. Chesson HW, Gift TL, Pulver AL. The economic value of reductions in gonorrhea and syphilis incidence in the United States, 1990-2003. *Prev Med* 2006;43:411-5.
171. Dupin N, Farhi D, Derancourt C. Infections sexuellement transmissibles. Dossier. *Rev Prat* 2010;60(4):519-38.
172. Derancourt C, Verraes-Derancourt S, Vernay-Vaisse C, Passeron A, Chartier C, Caumes E. Indications du dépistage des MST. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006;133(8-9 Cah 2):2S8-10.
173. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage? Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf

Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le Service évaluation économique et santé publique par Isabelle BONGIOVANNI-DELAROZIERE, chef de projet et le Dr Stéphane CHADAPAUD, chargé de projet, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON et du Dr Olivier SCEMAMA.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Sophie DESPEYROUX, documentaliste et Maud LEFEVRE, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Aurore TATTOU.

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes, associations professionnelles et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- AIDES
- Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (AFPSSU)
- Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- Association française d'urologie (AFU)
- Centre national de référence des gonocoques (CNR)
- Collectif interassociatif sur la santé (CISS)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT)
- Collège français de médecine générale (CFMG)
- Collège national des généralistes enseignants (CNGE)
- Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé (CCNE)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française de dermatologie (SFD)
- Société française de documentation et de recherche en médecine ménérale (SFDRMG)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de microbiologie (SFM)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Société française d'urologie gynécologique
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)

Groupe de travail

Franck BARBIER, Association AIDES, Pantin

Patricia BELFIS, infirmière, Champaigny-sur-Marne

P^f Louis BERNARD, maladies infectieuses et tropicales, Tours

D^f Anne BIANCHI, microbiologie, laboratoire départemental de Seine-Saint-Denis

D^f Isabelle BURESI, gynécologie médicale, Villeneuve-Saint-Georges

D^f Natacha CHARLIER-BRET, AFSSAPS

P^f Eric CAUMES, maladies infectieuses, Paris

D^f Bertille De BARBEYRAC, biologie, Bordeaux

D^f Henri De MONTCLOS, biologie, Bourg-en-Bresse

D^f Philippe DHOTTE, médecin responsable du CMS-CDAG-CIDDIST du Figuier, Paris

D^f Anne GALLAY, épidémiologie, InVS, Saint-Maurice

D^f Christophe GUIGNÉ, médecin en Santé Publique, inspection académique, Annecy

D^f Joël LADNER, médecin en Santé Publique, Rouen

D^f Philippe LANOTTE, bactériologie médicale, Tours

D^f François LASSAU, dermatologie, CIDDIST, Paris

Emmanuelle Le LAY, INPES, Saint-Denis ;

D^f Catherine LEPERCQ, pédiatrie préventive, médecine scolaire, Paris

D^f Marie-Claude ROMANO, médecin en Santé Publique, Limeil-Brevannes

D^f Patrice SEDNAOUI, biologie médicale, centre national de référence des gonocoques, Institut Alfred Fournier, Paris

P^f Albert SOTTO, maladies infectieuses, Nîmes

D^f Nathalie SPENATTO, dermatologie, CIDDIST, Toulouse

P^f Jean-Paul STAHL, infectiologie, La Tronche

D^f Chantal VERNAY-VAISSE, dermatologie, chef de service Prévention IST-Cancers-Vaccinations, DGAS DPMIS, Marseille.

Groupe de lecture

D^r Jacques BACCONNIER, dermatologie-vénérologie, Marseille

D^r Claire BERNIER, dermatologie-vénérologie, CDAG-CIDDIST, Nantes

D^r Franck BRUYERE, urologie, Tours

D^r Gérard CARIOU, urologie, Paris

D^r Fabienne CASTANO, médecine générale, CDAG, Institut Alfred Fournier, Paris

D^r Nicole CASTELA, dermatologie-vénérologie, Nice

D^r Anne COLLIGNON, pharmacie-biologie, Paris

Colette COSSART, infirmière en santé publique, Bagnolet

D^r Suzanne DAT, gynécologie médicale, Toulouse

P^r Thierry DEBORD, maladies infectieuses, Saint-Mandé

P^r Nicolas DUPIN, dermatologie-vénérologie, Paris

P^r Michel DUPON, maladies infectieuses, Bordeaux

P^r Bruno FANTIN, médecine interne, Clichy

D^r Sébastien FOUERE, maladies infectieuses, CDAG-CIDDIST, Paris

D^r Thierry GAMBY, dermatologie-vénérologie, Marseille

D^r Véronique GOULET, biologie-épidémiologie, InVS, Saint-Maurice

D^r Claire GUGLIELMINOTTI, infectiologie, Saint-Etienne

D^r Marie-Odile HUSSON, bactériologie, Lille

P^r Michel JANIER, dermatologie, CIDDIST, Paris

D^r Isabelle LE HEN, Médecine générale, Bordeaux

P^r Thierry MAY, maladies infectieuses, CDAG-CIDDIST, Nancy

D^r Annie MICHEL-NGUYEN, microbiologie, Marseille

D^r Jean-Pierre MIGNARD, urologie, Saint-Brieuc

Laura MONFORT, biologie, Institut Alfred Fournier, Paris

P^r Philippe MORLAT, médecine interne, Bordeaux

Nayla NASSAR, biologie, Institut Alfred Fournier, Paris

D^r Michel OHAYON, médecine générale, Paris

D^r Elizabeth PAGANELLI, gynécologie médicale, Tours

D^r Isabelle PAGNIEZ, gynécologie médicale, Mons-en-Barœul

D^r Alain PASSERON, dermatologie-vénérologie, CIDDIST, Nice

D^r Isabelle PELLANNE, médecine générale, AFSSAPS, Paris

D^r Isabelle PELLOUX, bactériologie, Grenoble

D^r Françoise PERIGNON, pédiatrie, Bourg-la-Reine

D^r Nathalie QUILES, dermatologie-vénérologie, Marseille

D^r Isabelle RAVAUX, dermatologie-infectiologie, Marseille

D^r Olivier ROGEAUX, médecine interne-infectiologie, Chambéry

D^r Anne SIMON, médecine interne, CDAG, Paris

D^r Franck TOLLINCHI, médecine générale, Marseille

D^r Didier TROISVALLETS, médecine interne-infectiologie, CDAG, Gonesse

D^r Eric VANDEMEULEBROUCKE, CDAG-CIDDIST, Aubervilliers

D^r Annie VELTER, socio-démographie, InVS, Saint-Maurice

D^r Roland VIRABEN, maladies infectieuses, Toulouse.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes ayant participé au groupe de travail et de lecture, pour leur implication dans la réalisation de ce rapport et leur relecture attentive de l'argumentaire.



Toutes nos publications sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr