



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **Note de cadrage**

# **Stratégies de Dépistage de l'Infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2009**

Document Validé par le Collège

**Mme Isabelle Bongiovanni  
Docteur Stéphane Chadapaud**

Service Evaluation Economique et Santé Publique

## SOMMAIRE

---

SOMMAIRE.....	2
PRÉSENTATION DE LA SAISINE ET DU THÈME .....	3
I. Introduction.....	3
II. Saisine.....	4
II.1. Demandeur et intitulé .....	4
II.2. Objectifs du demandeur .....	4
II.3. Origine de la demande .....	4
II.4. Enjeux de la demande.....	4
II.5. Impacts .....	5
III. Contexte .....	5
III.1. Contexte politique et législatif .....	5
III.2. Contexte scientifique .....	6
IV. Le dépistage de l'infection à gonocoques : recommandations internationales et européennes .....	18
IV.1. Recommandations européennes .....	18
IV.2. Les recommandations du Royaume-Uni .....	18
IV.3. Recommandations Américaines .....	20
IV.4. Les recommandations canadiennes.....	21
V. Etat des lieux des pratiques de dépistage des gonococcies en France.....	22
VI. Etat des lieux des expériences de dépistage mises en œuvre dans les autres pays.....	23
ANALYSE DE LA DEMANDE.....	25
I. Pertinence de l'évaluation.....	25
II. Faisabilité de l'évaluation : état des lieux des données disponibles .....	30
II.1. Base documentaire .....	30
II.2. Sources d'informations .....	30
II.3. Stratégie et résultats .....	30
PLAN DE RÉALISATION PROPOSÉ .....	35
I. Intitulé proposé .....	35
II. Re-orientation de la demande.....	35
III. Services de la HAS concernés.....	35
IV. Objectifs de l'évaluation.....	35
V. Méthodologie envisagée .....	36
VI. Travaux en cours ou prévu au sein de la HAS en relation avec le thème.....	36
VII. Composition qualitative des groupes de travail et de lecture.....	36
VIII. Calendrier prévisionnel de réalisation .....	37
ANNEXE.....	38
I. Liste des sociétés savantes .....	38
II. Liste des autres organismes et associations.....	38
III. Liste des sites Internet consultés lors de la recherche documentaire.....	38
Références.....	41

---

## PRÉSENTATION DE LA SAISINE ET DU THÈME

---

### I. INTRODUCTION

Les gonococcies, infections due à *Neisseria gonorrhoeae* ou gonocoque, font partie des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) bactériennes.

Parmi les infections sexuellement transmissibles, et plus particulièrement les urétrites et cervicites non compliquées, les deux agents infectieux les plus fréquemment retrouvés en France sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, isolément ou en association.

A l'échelle individuelle, ces infections sont causes de morbidité par les complications sévères qu'elles peuvent entraîner (endométrite, salpingite, pelvi-péritonite subaiguë, stérilité tubaire chez la femme et chez l'homme, urétrite postérieure, orchite-épididymite inflammatoire, prostatite aiguë) ; à l'échelle collective, ces infections sont source de morbidité par le risque de transmission sexuelle du VIH qui est de 3 à 5 fois plus important en cas d'antécédent d'IST. En conséquence, le dépistage et le traitement des IST, en complément du counselling et du traitement des partenaires, pourrait avoir un impact non négligeable sur la diminution de l'incidence des infections à VIH {InVS 2007 47}.

En France, nous ne disposons pas de données de prévalence des infections uro-génitales à *Neisseria gonorrhoeae*, que ce soit en population symptomatique, asymptomatique ou en population identifiée à risque. L'abandon de la déclaration obligatoire en 2000 et l'absence de programme de dépistage ne permettent pas de telles données. Le réseau de laboratoires RENAGO (réseau national des gonocoques) permet d'obtenir des données d'incidence et de suivi de leur évolution au cours du temps.

En France métropolitaine, les données de surveillance montrent une augmentation brutale du nombre de gonococcies, depuis 2000, et une diffusion croissante de l'infection, plus particulièrement dans la population jeune.

Cette résurgence des différentes IST, comme la syphilis, les infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis*, ou l'infection par le VIH, est observée dans tous les pays industrialisés européens, comme dans les pays d'Amérique du nord depuis 2000 {InVS 2007 216}.

Le dépistage des IST est un axe stratégique du programme national de lutte contre le VIH/IST 2005-2008 reconduit pour 2008-2011. Pour l'infection à gonocoque, l'objectif est de diminuer l'incidence de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* dans la population à risque par l'incitation au dépistage et la prévention des complications.

Des recommandations de dépistage ont été proposées au niveau européen, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et au Canada. De façon concomitante, des expériences de dépistage, dans des populations à risque, ont été mises en œuvre.

Cette note de cadrage a pour objectif d'évaluer la pertinence de la réalisation d'un rapport d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* en France.

## **II. SAISINE**

### **II.1. Demandeur et intitulé**

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

### **II.2. Objectifs du demandeur**

La DGS souhaiterait disposer d'une évaluation en santé publique permettant d'évaluer la pertinence d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque, de définir les bonnes pratiques de dépistage en fonction des populations ciblées et de l'environnement et d'établir des recommandations pour les professionnels de santé :

- Quelle stratégie de dépistage mettre en place : « opportuniste / individuel », « organisé ciblé » ?
- Quels tests de dépistage utiliser ?
- Quelles sont les procédures diagnostiques à mettre en place ?
- Quels traitements proposer ?

### **II.3. Origine de la demande**

Dans sa saisine, la DGS souligne :

- le contexte général de recrudescence des 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 traitements, mise en évidence par les données de surveillance ;
- la mise en œuvre d'un objectif du plan national de lutte contre le VIH/IST 2005-2008 {DGS 2005 244} ;
- l'infection à gonocoque est la seule IST à ne pas avoir fait l'objet d'une évaluation dans un contexte de dépistage par la HAS.

### **II.4. Enjeux de la demande**

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

- des enjeux de santé publique : la réduction de l'incidence des infections à gonocoque et la prévention des complications ;

- des enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé : amélioration de leur état de santé et de leur qualité de vie, éducation à la santé et à la sexualité.
- des enjeux politiques, en particulier en termes de cohérence avec les recommandations européennes et internationales ;
- des enjeux d'organisation des soins : amélioration de l'offre en matière de pratiques de dépistage (implication des médecins généralistes et spécialistes, des laboratoires d'analyse, des structures de dépistage et de prévention), amélioration de la qualité des pratiques diagnostiques, amélioration du suivi et de la prise en charge des résultats positifs, amélioration de l'accès aux soins dans les territoires à faible densité médicale ;
- des enjeux pour les professionnels : promouvoir les bonnes pratiques de dépistage et de diagnostic et inciter à mettre en œuvre ces pratiques (gynécologues, dermatologues, médecins généralistes et praticiens hospitaliers) ;
- des enjeux pour l'Assurance maladie en terme de rationalisation des pratiques.

## **II.5. Impacts**

Les impacts attendus de la mise en œuvre de stratégies optimales du dépistage des infections à gonocoques sont :

- une diminution de l'incidence et de la morbidité,
- une amélioration de la qualité des pratiques,
- une réduction des inégalités en termes de prévention et de morbidité,
- une meilleure prise en compte des particularités territoriales,
- une rationalisation des dépenses de l'assurance maladie.

## **III. CONTEXTE**

### **III.1. Contexte politique et législatif**

En 2001, le groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommandait le développement du système de surveillance en vigueur en 2001, la prévention et la sensibilisation des populations à risque d'infection à gonocoque, le dépistage de populations ciblées, l'information sur les bonnes pratiques de traitement et la prise en charge des partenaires {CSHPF 2001 213}.

Le dépistage des IST est un élément central du Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2005-2008, reconduit pour 2008-2011 {DGS 2005 244}. Un des objectifs concerne la diminution de l'incidence de la gonococcie dans les populations à risque par l'incitation au dépistage précoce et la prévention des complications.

Cet objectif est décliné en 2 axes stratégiques :

- Inciter le dépistage dans certains groupes cibles (personnes multi-partenaires fréquentant des lieux de rencontre, personnes séropositives pour le 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.
- Mettre en place une surveillance couplée à d'autres IST, permettant de mieux identifier les populations exposées.

Au terme du programme en décembre 2008, ces deux axes stratégiques n'ont pas été mis en œuvre. Malgré l'absence d'évaluation des actions développées dans le cadre de ce plan, des progrès restaient à faire dans le domaine de la prévention et du dépistage des IST auprès de la population considérée à risque, en population générale et dans le domaine du soutien et de l'accompagnement des personnes atteintes.

Par ailleurs, dans sa saisine, la DGS ne précisait pas les liens existants entre la loi de santé publique du 9 août 2004 et ce plan de lutte.

Un nouveau plan sera élaboré durant le 1<sup>er</sup> semestre 2009 et présenté à son issue. Sa mise en œuvre nécessite la révision et la spécification des pratiques concernant le dépistage des IST, en fonction des populations cibles et de l'environnement. L'objectif fixé est d'élaborer des recommandations de bonnes pratiques auprès des professionnels de santé et d'intégrer les modules sur la consultation de dépistage du VIH et des IST dans la formation permanente professionnelle. Ce nouveau programme s'attachera particulièrement à renforcer la coordination des acteurs au niveau territorial et au niveau national, par la synergie des actions et des financements. L'objectif est d'une part, d'impulser l'évolution des stratégies de dépistage des IST en fonction des zones de prévalence et en direction des populations les plus exposées et, d'autre part, d'intégrer à la fois le dépistage du VIH, des hépatites et des IST via notamment la fusion des CDAG et des CIDDIST<sup>1</sup>.

### III.2. Contexte scientifique

#### III.2.1. Histoire naturelle de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*

##### — Physiopathologie

Le gonocoque ou *Neisseria gonorrhoeae* est un diplocoque. Le genre *Neisseria* regroupe des bactéries Gram négatif, aérobies strictes, oxydase-positives, habituellement regroupées en paires, intra- ou extracellulaires, parasite strict de l'homme.

L'infection à gonocoque est transmissible par contact direct essentiellement lors des rapports sexuels (général, buccal ou anal). Le risque de contamination après un contact infectant est estimé à 20% chez l'homme et de 50% à 90% chez la femme (Scrivener 2001 58).

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.

##### — Symptomatologie et complications

La période d'incubation est contagieuse et dure de 2 à 7 jours ; les principaux sites d'infection à gonocoque sont l'urètre chez l'homme et l'endocol chez la femme. (Scrivener 2001 58)(Ghosn 2004 141)(Holder 2003 145). D'autres foyers muqueux peuvent être retrouvés au niveau pharyngé, anal et des conjonctives.

Chez l'homme comme chez la femme, l'infection peut être asymptomatique. Le pourcentage de sujets asymptomatiques ne peut être estimé qu'à partir d'études de prévalence réalisées au cours de dépistages systématiques et non à partir de

---

<sup>1</sup> Les DAV (dispensaires antivénéériens) sont devenus depuis 2005 les CIDDIST (centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST), unité de prévention et de soins gratuits assurant la prise en charge de l'ensemble des IST ; les CDAG (centres de dépistage anonymes et gratuits) sont surtout impliqués dans la prévention et le dépistage des virus du Sida, et de l'hépatite B et C.

données issues d'études réalisées auprès de praticiens. Les données issues de la littérature étrangère analysée pour ce travail de cadrage, mettent en évidence les éléments suivants.

#### *Chez l'homme*

L'urétrite antérieure aiguë est la manifestation la plus fréquente, après une incubation silencieuse de 2 à 7 jours. Le tableau clinique est le plus souvent bruyant. Le début est brutal et se manifeste par une dysurie douloureuse, avec un écoulement urétral purulent jaune verdâtre souvent abondant, un prurit urétral, une méatite inflammatoire voire une balanite : 90% à 100% des urétrites à gonocoques s'accompagnent d'un écoulement urétral, plus souvent purulent (70%) que clair (30%) {Fahri 2007 55}.

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).

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

Les principales complications observées sont : l'urétrite postérieure, l'orchio-épididymite inflammatoire, la prostatite aiguë, l'infection des glandes de Cowper, de la glande de Tyson et des glandes para-urétrales, la balanite {Scrivener 2001 58}. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence des complications ni le principal facteur de gravité.

#### *Chez la femme*

Le canal endocervical est le site de prédilection de l'infection uro-génitale à gonocoque. La durée d'incubation, moins bien connue et probablement plus variable que chez l'homme, est évaluée à une dizaine de jours en moyenne {Scrivener 2001 58}.

L'infection à gonocoque est asymptomatique chez la femme dans plus de 50% des cas {IUSTI/WHO 2008 209} ; certaines données rapportées par la littérature estiment que 70 à 90% des femmes pour lesquelles la recherche bactériologique de *N. gonorrhoeae* est positive sont asymptomatiques {Farhi 2007 55}{Scrivener 2001 58}{Cerkez-Habek 2001 99}. Le diagnostic clinique est souvent difficile par la discrétion, voire l'absence de signes uro-génitaux et les sujets asymptomatiques constituent un réservoir important de transmission.

Lorsqu'elle est symptomatique, la manifestation la plus fréquente est la cervicite pouvant entraîner une pesanteur pelvienne, des leucorrhées purulentes fréquemment associées à une urétrite se traduisant par des brûlures mictionnelles et une dysurie.

Les complications les plus fréquemment observées sont : une inflammation des glandes para-urétrales et des glandes de Bartholin, une endométrite, une salpingite voire une pelvi-péritonite subaiguë. Les complications pouvant être observées secondairement sont une algie pelvienne inflammatoire, une stérilité tubaire et des grossesses extra-utérines {Scrivener 2001 58}{Farhi 2007 55}.

Certaines études montrent qu'entre 10 et 40% des cervicites gonococciques non traitées évoluent vers une atteinte inflammatoire pelvienne {Holder 2003 145}{Tarr 2008 162}.

Aucune étude longitudinale permettant d'évaluer le pourcentage d'infections à gonocoque donnant lieu aux principales complications et notamment, le risque de stérilité, n'a été identifiée. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence des complications ni le principal facteur de gravité.

### *Dans les deux sexes*

L'anorectite peut toucher les deux sexes mais prédomine chez l'homme. Elle est observée dans environ 8% des cas de gonococcie chez l'homosexuel masculin et touche 35 à 50% des femmes ayant une cervicite {Scrivener 2001 58}. Seulement 6 % des femmes présentent une infection gonococcique rectale sans autre localisation urogénitale. Elle est généralement observée dans la tranche d'âge de 15 à 30 ans.

L'anorectite est asymptomatique dans 2/3 des cas. Dans le cas contraire, 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 {Farhi 2007 55}.

Le portage pharyngé atteint 3 à 10 % des hétérosexuels, 10 à 40 % des homosexuels et 5 à 20 % des femmes ayant une gonococcie tous sites confondus. L'oropharyngite est également le plus souvent asymptomatique. Certaines formes non traitées peuvent évoluer et se manifester par des pathologies générales (péri hépatite, méningite, endocardite, arthrite). L'importance du réservoir pharyngé doit inciter à rechercher activement le germe dans les populations à risque (infection gonococcique évolutive, homosexuels masculins, femmes ayant des pratiques à risque, partenaires multiples) {Sultan 2007 245}.

Les gonococcies disséminées sont rares (de 0,5 à 3% des cas) et surviennent surtout chez les femmes {Ghosn 2004 141}. Cette prédominance féminine est attribuée au caractère souvent asymptomatique dans cette population ainsi qu'au diagnostic et au traitement, de fait, plus tardifs. Les autres facteurs prédisposant évoqués sont les menstruations, la grossesse, les chirurgies pelviennes et les dispositifs intra-utérins {Ghosn 2004 141}.

Elles se traduisent par une septicémie subaigüe à gonocoque avec :

- des atteintes articulaires aiguës fébriles de deux types : soit une polyarthrite des petites articulations (temporo-maxillaire, phalangienne, métacarpienne ou métatarsienne), soit une mono arthrite d'une grosse articulation (genou, épaule, hanche) {Cururull 1998 133} ;
- des manifestations cutanées : maculo-papules, plus rarement de vésiculo-pustules de 1 à 5mm de diamètre entourées par un halo érythémateux, voire purpurique aux extrémités (doigts, orteils, poignets, genoux, talons et plus rarement le tronc).
- des manifestations systémiques sont plus rares : méningites, endocardites, myocardite et péri-hépatites.

### *Cas particulier de la femme enceinte et du nouveau-né*

L'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse aux cours des 3 trimestres. Selon les études, il existe une corrélation entre une cervicite gonococcique non traitée au cours de la grossesse et un avortement spontané septique. En outre, le risque d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes, de chorio amniotite, de retard de développement intra utérin ou d'infection post natale est plus fréquemment observé chez les femmes enceintes infectées par le gonocoque {Donders 2006 135}.

Les données disponibles montrent que le risque d'accouchement prématuré peut être estimé entre 14 et 23% et le taux de mortalité à 33%, chez les femmes ayant une infection à gonocoque non traitée {Cerkez-habek 2001 99} {Mac Donald 2008 152}.

La contamination du nouveau-né peut faire suite à l'accouchement, lors du passage de la filière génitale {Holder 2003 145}{MacDonald 2008 152}. L'infection à gonocoque a pour principale conséquence un risque de conjonctivite bilatérale pouvant entraîner une ophtalmie purulente avec un risque de cécité.



En France, la politique de prévention chez le nouveau-né repose sur l'administration systématique de collyre antibiotique à la naissance.

L'ANAES a présenté en 2001 dans son rapport sur la « prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce » une évaluation des études publiées sur les infections uro-génitales à *N. gonorrhoeae* chez la femme enceinte et le nouveau-né. Faisant suite à cette analyse, des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique ont été faites {ANAES 2001 246}.

— Infection à *Neisseria gonorrhoeae* non traitée ou en cas d'échec de traitement

En cas d'urétrite gonococcique non traitée ou en échec de traitement, les symptômes peuvent disparaître chez plus de 95% des malades dans un délai de 6 mois {Scrivener 2001 58}. Néanmoins, le risque de transmission subsiste. Elle fait le lit des complications et des séquelles : la péri-urétrite est la plus fréquente. Elle peut conduire à la formation d'abcès, de fibrose urétrale évoluant vers la sténose. La prostatite, si elle n'est pas traitée, peut évoluer également vers l'abcédation. L'épididymite peut être responsable d'infertilité et d'atrophie testiculaire. La proctite laisse généralement peu de séquelles. Les formes généralisées sont rares : elles se caractérisent par de la fièvre et une hyperleucocytose et peuvent s'accompagner d'atteintes cutanées (lésions papulopustuleuses et pétéchiales) et ostéoarticulaires (ténosynovites et arthrites). Il existe des formes exceptionnelles hépatiques, myocardiques, endocardiques et méningées.

Des inconnues substituent cependant sur la physiopathologie de l'infection concernant la durée et le potentiel de transmission en cas de formes asymptomatiques.

En conclusion, l'histoire naturelle de la maladie et sa symptomatologie montrent que la question initiale du dépistage ne se pose pas vraiment chez l'homme (infection symptomatique dans 90% des cas et durée d'incubation plutôt courte) ; en revanche, chez la femme, la symptomatologie et les complications entraînées, sans que l'on sache en évaluer la fréquence, rendent la question d'un dépistage ciblé pertinente.

### III.2.2. Epidémiologie des infections à gonocoque

La prévalence en population générale de l'infection à gonocoque est difficile à connaître car il n'existe aucune étude de dépistage systématique des gonococcies chez les hommes et les femmes consultant un médecin généraliste ou spécialiste, ni chez ceux échappant au système de soins, en France comme à l'étranger. Les données disponibles proviennent de programmes nationaux de déclaration obligatoire (comme aux Etats-Unis et au Canada), d'études ponctuelles ou de réseaux de laboratoires qui permettent d'observer les évolutions.

Avant 2000, quatre MST étaient soumises à obligation de déclaration : la syphilis, les gonococcies, le chancre mou et la maladie de Nicolas Favre. Compte tenu de la forte diminution de leur incidence au fil des années, l'obligation de déclaration a été officiellement supprimée en 2000. En dehors du VIH, aucune IST n'est à déclaration obligatoire et leur surveillance repose essentiellement sur des réseaux de laboratoire ou de cliniciens volontaires.

Depuis 1986, la surveillance des infections à gonocoque est réalisée par le réseau de laboratoires RENAGO (réseau national des gonocoques), composé de laboratoires de microbiologie volontaires répartis dans la France métropolitaine (233 laboratoires étaient dénombrés en 2006, de statut privé pour la plupart)<sup>2</sup>. En 2004, elle a été

---

<sup>2</sup> Les laboratoires qui participent au réseau RENAGO envoient les souches isolées à l'institut Alfred Fournier (centre national de référence des gonocoques). Pour chaque cas, une fiche épidémiologique est envoyée à

complétée par un réseau de cliniciens situés dans les dispensaires antivénéériens (devenus CIDDIST depuis 2005). Ce réseau de cliniciens, initialement créé en 2001 pour la surveillance de la syphilis, prend en compte depuis 2004 les infections à gonocoque afin d'obtenir des données cliniques et comportementales, absentes des données de surveillance du réseau RENAGO.

La surveillance des infections à gonocoque est importante dans un contexte général de recrudescence des IST. Le système de surveillance RENAGO retient comme indicateur principal de suivi de l'évolution des gonococcies le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif<sup>3</sup>. L'analyse des données de surveillance permet d'estimer les tendances évolutives des gonococcies en France entre 1986 et 2007, de décrire les caractéristiques des malades et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* (l'Institut Alfred Fournier, centre national de référence des gonocoques, teste la sensibilité des souches à 6 classes d'antibiotiques){Gallay InVS 2008 54}{InVS 2007 47}{Herida InVS 2006 46}{Herida InVS 2004 45}{Herida InVS 2004 44}{Goulet 2000 61}{Goulet 2001 60}.

Cependant, si ce système de surveillance renseigne sur les tendances évolutives de l'infection en fonction du nombre de cas par laboratoire actif du réseau, il ne permet pas de fournir de chiffres absolus sur le nombre de cas de gonococcies en France et par conséquent, d'estimer la population cible. En outre, le nombre de laboratoires actifs peut être variable d'une année sur l'autre et les données recueillies par ce système de laboratoires sentinelles ne concernent que les cas qui ont fait l'objet d'une prescription d'examen biologiques. Enfin, la répartition des laboratoires actifs sur le territoire national n'est pas précisée.

— Evolution des gonococcies de 1986 à 2007 en France

Après une première période de décroissance très importante (de 1986 à 1990 : - 81%), la tendance à la diminution du nombre de souches identifiées par les laboratoires avait persisté jusqu'en 1997. Depuis 1998, une augmentation brutale est observée (+167%) aussi bien par le réseau de surveillance RENAGO que dans les consultations des DAV. Sur la même période, une augmentation des urétrites masculines était observée par les médecins généralistes du réseau Sentinelles ; en effet, les gonocoques (21%) sont, avec les chlamydias (25%), les étiologies des urétrites masculines les plus fréquemment identifiées {Massari 2006 214}.

Les laboratoires du réseau RENAGO ont identifié, en 1999, 334 souches de *Neisseria gonorrhoeae* dont 30 chez les femmes et 304 chez les hommes {Goulet 2001 60}.

En 2001, 322 souches de gonocoques ont été isolées et 313 en 2002 ; le nombre moyen de gonocoques isolés par an et par laboratoire actif était de 1,53 gonocoques par laboratoire actif en 2001 (210 laboratoires actifs en 2001) et de 1,60 gonocoques par laboratoire actif en 2002 (195 laboratoires actifs en 2002) {Herida 2004 45}

Après une phase de stabilisation en 2000 et une tendance à la baisse en 2001 et 2002, le nombre d'infections à gonocoques est en constante augmentation depuis 2003 : en 2004, l'indicateur a augmenté de 125% par rapport à 1996 pour les 88 laboratoires actifs du réseau RENAGO {InVS 2007 47}. La même évolution est retrouvée dans les déclarations des urétrites masculines 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 {Massari 2006 214}.

---

l'InVS. Par ailleurs, chaque laboratoire envoie à l'InVS une fiche trimestrielle avec le nombre de recherches et le nombre de gonocoques isolés par mois dans le trimestre.

<sup>3</sup> Un laboratoire est dit "actif" lorsqu'il a participé au moins 6 mois consécutifs dans l'année en complétant la fiche trimestrielle pour le nombre de recherches et le nombre de gonocoques isolés.

En 2006, 718 souches de gonocoques ont été isolées par les laboratoires participant à RENAGO {Gallay 2008 54}. Le nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif<sup>4</sup> de RENAGO est passé de 2,5 en 2005 à 3,75 en 2006, 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).

Cette augmentation affectait l'ensemble des régions mais contrairement aux années précédentes, elle était plus importante dans les régions hors Ile-de-France (+93,8 % hors IDF *versus* +12,6 % en IDF). En 2006, le nombre d'infections gonococciques identifiées dans la région IDF demeurait néanmoins toujours plus élevé que dans les autres régions et touchait davantage les hommes (+15,3 % et - 8,6 % chez les femmes). La tendance à la hausse des gonococcies concernait les deux sexes, mais elle était plus marquée chez les femmes (+260 % en 2006) que chez les hommes (+24 % en 2006).

En 2007, le nombre d'infections gonococciques avait tendance à diminuer. L'augmentation persistait cependant chez les hommes en Ile-de-France, où le nombre d'infections gonococciques était le plus élevé {Gallay 2008 54}.

La résurgence de cette IST est également constatée dans tous les pays industrialisés européens, comme dans les pays d'Amérique du nord.

#### — Caractéristiques des patients en 2006

L'incidence des infections à gonocoque est plus forte chez les hommes que chez les femmes mais la tendance à la hausse des gonococcies concerne cependant les deux sexes.

En 2006, l'âge médian des hommes était de 30 ans et celui des femmes, de 23 ans; 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) {Gallay 2008 54}.

Des disparités régionales sont observées entre l'Ile-de-France où l'incidence est plus forte qu'en province.

Selon les données recueillies en 2006, la présence de symptômes a motivé le prélèvement chez 68 % des patients, (74 % d'hommes et 35 % de femmes) {Gallay 2008 54}. Les souches de gonocoque étaient majoritairement isolées au niveau de l'urètre chez l'homme (86 % des souches) et au niveau du col de l'utérus chez la femme (83,3 %) {InVS Gallay 2008 54}. L'augmentation progressive mais non significative de la proportion des souches anales chez les hommes persistait en 2006 (14% vs 12 % en 2004-2005, p=0.3).

Les données de surveillance montraient chez la femme une proportion élevée de gonocoques isolés et dont le diagnostic n'avait pas pu être confirmé (plus de la moitié des souches en 2006 n'ont pas pu être envoyées au CNR). Ce constat pose la question de la validité du diagnostic de gonococcie, peu évidente chez la femme, dont l'infection est le plus souvent asymptomatique.

La courte période d'incubation et la symptomatologie bruyante des urétrites gonococciques chez l'homme en font un indicateur épidémiologique très réactif des comportements sexuels à risque et de leurs éventuelles modifications. Parmi les cas d'urétrites masculines identifiées par le réseau Sentinelles entre 1990 et 2003, le pourcentage d'homosexuels masculins était significativement plus élevé par rapport à celui en population générale (10% versus 4%, p<0,001) ; 65% des hommes infectés

---

<sup>4</sup> 235 laboratoires répartis sur toute la France ont envoyé au moins une souche au centre national de référence des gonocoques en 2006. Parmi eux, 211 laboratoires (soit 90 %) ont participé activement à la surveillance des infections à gonocoque en 2006.

avaient des antécédents d'IST (65% versus 32%,  $p < 0,001$ ) et 74% avaient au minimum deux partenaires sexuels ; la présence de co-infection, dans cette étude, a été observée pour 8,3% des cas {Massari 2006 214}.

Les données recueillies par le réseau de cliniciens situés dans les Ciddist entre 2004 et 2006 montraient que sur les 409 infections gonocoques déclarées (dont les 3/4 des cas se situaient en Ile-de-France<sup>5</sup>), 96% concernaient des hommes, dont plus des 2/3 étaient homosexuels ; 16% des patients pour lesquels l'information était renseignée étaient séropositifs pour le VIH (dont 90,9% d'hommes homosexuels) {Gallay 2008 54}.

#### — Co-infections

En 2006, parmi les individus pour lesquels l'information était recueillie dans les données du réseau RENAGO, 29,6 % des hommes et 35 % des femmes déclaraient une IST associée {InVS Gallay 2008 54}.

En France, selon les données du CNR des gonocoques de l'Institut Fournier<sup>6</sup>, 33% des cas détectés présentent une co-infection gonocoque/chlamydiae (les données sont limitées aux souches analysées par le CNR). A l'étranger, la fréquence des co-infections gonocoque/chlamydiae est estimée selon les études entre 20 et 50% {Moran 2003 247}{Ghosn 2004 141}{Gift 2001 171}{Donders 2006 135}.

L'existence d'une infection sexuellement transmissible non traitée, entraînant une inflammation ou une ulcération génitale, augmente le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel non protégé. Selon l'étude de Hayes en 2005, une ulcération ou un antécédent d'ulcération génitale multiplie par un chiffre compris entre 50 et 300 le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel non protégé {Hayes 1995 240}.

Des études ont spécifiquement analysé l'infection à gonocoque en tant que facteur de risque de transmission du VIH (Laga en 1993, Kassler en 1994 et Craib en 1995). Elles montrent que l'infection à gonocoque augmente significativement le risque de transmission du VIH {OMS 2007 9}. Chez les hommes et les femmes, l'infection à gonocoques est associée à un risque de 3 à 6 fois supérieur de transmission du VIH {Cook 2005 71}{Fleming 1999 237}.

#### — Sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae*

Les données de surveillance du réseau RENAGO permettent d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria Gonorrhoeae* à 6 classes d'antibiotiques. L'analyse évolutive de ces données montre une augmentation importante de la proportion de souches *Neisseria Gonorrhoeae* résistantes à la ciprofloxacine, traitement préconisé en première intention pendant plusieurs années {Gallay 2008 54}. La proportion de souches résistantes varie selon le sexe (46,5% chez les hommes *versus* 29,8% chez les femmes, en 2006) ; les souches anales étaient plus fréquemment résistantes que les souches urétrales ou les souches provenant du col de l'utérus. Aucune résistance à la ceftriaxone n'a été objectivée dans le réseau {Gallay 2008 54}.

Cette augmentation de souches résistantes à la ciprofloxacine est également observée dans d'autres pays européens, comme au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, mais aussi aux Etats-Unis, au Canada et à Québec {INSPQ 2006 23}. Cependant, la France se situe parmi les pays où la proportion de souches résistantes est la plus élevée.

---

<sup>5</sup> Entre 2004 et 2006, 6 CIDDIST ont déclaré 409 infections gonococciques. 3 CIDDIST se situaient à Paris et représentaient les 3/4 des cas.

<sup>6</sup> Cf. [www.institutfournier.org](http://www.institutfournier.org)

Au total, l'épidémiologie des infections à gonocoques en France est semblable à celle des autres pays européens, des Etats-Unis et du Canada : dans la population hétérosexuelle, la prévalence est associée à l'âge (< 25 ans) ; la prévalence la plus élevée se trouve chez la population masculine hétérosexuelle et homosexuelle. Le gonocoque peut-être associée à d'autres pathogènes sexuellement transmissibles comme le *Chlamydia trachomatis* et le VIH. L'augmentation de souches résistantes à la ciprofloxacine est également observée.

### III.2.3. Diagnostic des infections à gonocoque

Le diagnostic des infections à *Neisseria gonorrhoeae* fait appel à deux types de méthodes {Olshen 2005 155} :

- Le diagnostic direct, qui repose sur la détection des gonocoques dans les différents milieux accessibles à un prélèvement (urètre, endocol, urines). Différentes techniques ont été développées : les techniques les plus anciennes sont la culture (endocol, urètre) ; les méthodes par immunofluorescence directe (endocol, urètre) et les méthodes immuno-enzymatiques (endocol, urètre) ne sont plus utilisées ; les techniques les plus récentes sont basées sur la détection du génome bactérien par biologie moléculaire.
- Le diagnostic indirect, sérologique, qui met en évidence les anticorps circulants. Le manque de marqueurs sérologiques d'infection aiguë ou chronique et les réactions croisées rendent l'utilisation de la sérologie inappropriée dans le cadre d'un dépistage et d'un diagnostic. Ces techniques ont été développées pour pallier les limites de la culture. Ces tests intégraient initialement la détection des antigènes (EIA). Cependant, leur performance et leur coût les rendaient non compétitifs face au test par culture.

#### — La microscopie

Elle permet la visualisation directe du gonocoque sous la forme de diplocoques à Gram négatif, intracellulaires « en grain de café ». Le diagnostic microscopique direct après coloration de Gram a un intérêt dans l'identification rapide des urétrites aiguës chez l'homme {IUSTI/WHO 2008 209}. La sensibilité de ce test, élevée en cas d'urétrite aiguë (sensibilité  $\geq 95\%$ ), s'effondre chez les hommes asymptomatiques (sensibilité comprise entre 50 et 75%) {BASHH 2005 18}{Ross 2006 38}{IUSTI/WHO 2008 209}.

Chez la femme, la sensibilité du test par microscopie n'est pas assez élevée pour les prélèvements endocervicaux et les prélèvements urétraux (respectivement, 37-50% et 20%) et ce test n'est donc pas préconisé pour le diagnostic rapide des infections endo-cervicales ou urétrales chez la femme.

Pour les deux sexes, la microscopie n'est pas adaptée aux localisations anorectales et pharyngées des gonococcies (sensibilité  $\leq 40\%$ ) en raison de la présence de cocci Gram négatifs appartenant à un autre genre bactérien {IUSTI/WHO 2008 209}{Ross 2006 38}{BASHH 2005 18}.

#### — La culture

La culture est la méthode recommandée pour le diagnostic bactériologique de l'infection à *N. gonorrhoeae* (recommandation de grade B) {IUSTI/WHO 2008 209}{BASHH 2005 18}{Vickerman 2005 65}. Des milieux de culture sélectifs contenant des antibiotiques sont également recommandés (recommandation de

grade B, niveau d'évidence III) afin de réduire les risques de contamination par d'autres bactéries {IUSTI/WHO 2008 209}.

Le principal avantage de la culture, hormis son faible coût, est la sensibilité et la spécificité de ce test dans l'identification de l'infection : sensibilité avoisinant les 90% (80 à 86% selon les études) et spécificité proche de 100% lorsque les prélèvements proviennent de l'urètre ou du col {CDC 2002 196}. Cette méthode diagnostique est également 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 {Olshen 2005 155}.

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 des formes disséminées {Olshen 2005 155}. La culture permet l'identification bactériologique, le typage pour les études épidémiologiques et la possibilité d'effectuer des tests de sensibilité aux antibiotiques dans un contexte mondial d'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Les principaux inconvénients du diagnostic par culture sont les suivants : la nécessité d'effectuer des prélèvements invasifs, les méthodes de culture bactérienne qui nécessitent de maintenir les micro-organismes viables, l'obligation de transport rapide vers le laboratoire et le délai d'obtention des résultats de 2 à 3 jours.

— Les tests de biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire rendent possible la détection de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans tous les prélèvements et en particulier pour ceux inadaptés à la culture : sperme, urines, prélèvement vaginal ou endo-urétral. Ces techniques récentes, appelées technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN), reposent sur l'amplification de l'ADN ou de l'ARN. Différentes techniques de détection des acides nucléiques ont été développées : hybridation moléculaire et techniques d'amplification génique *in vitro* de type PCR, LCR, TMA ou SDA. Ces dernières permettent, en produisant un nombre très élevé de séquences nucléiques identiques, d'améliorer la sensibilité des tests. Elles ne requièrent pas la viabilité des bactéries et détectent les acides nucléiques du génome bactérien par hybridation moléculaire ou après amplification *in vitro* {ANAES 2003 249}.

La revue de la littérature faite en 2003 par l'ANAES, dans le cadre de l'étude de la place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections urogénitales basses à *Chlamydia Trachomatis*, montrait une supériorité diagnostique, en termes de sensibilité, des tests par amplification génique *in vitro* par rapport aux méthodes immuno-enzymatiques et à l'hybridation moléculaire, sur les prélèvements endo-cervicaux chez les femmes et les prélèvements urétraux chez les hommes, tout en gardant une spécificité aussi élevée que celle de la culture {ANAES 2003 249}. Les méthodes par amplification génique *in vitro* présentaient en outre des performances satisfaisantes sur les urines et les prélèvements vaginaux.

Dans le cadre de l'identification des infections à *Neisseria gonorrhoeae*, une méta-analyse {Cook 2005 71} et une revue systématique de la littérature {Glass 2005 4} qui analysaient la performance des tests de biologie moléculaire ont été identifiées.

La méta-analyse de Cook, publiée en 2005, a mis en évidence une variation de la sensibilité des tests de biologie moléculaire (par technique d'amplification des acides nucléiques) en fonction des types de prélèvement et des techniques utilisées {Cook 2005 71}. Les conclusions montraient une sensibilité faible pour la PCR urinaire chez les femmes {Mukenge-Tshibaka 2000 236}. Cependant, aucune étude intégrée dans cette méta-analyse ne différenciait les femmes asymptomatiques des femmes symptomatiques. Chez les hommes, la seule étude qui présentait des résultats en

fonction du statut symptomatique ou asymptomatique, rapportait une plus faible sensibilité des tests de PCR urinaire chez les hommes asymptomatiques.

La revue systématique de la littérature publiée par Glass en 2005 {Glass 2005 4}, a identifié 3 études qui comparaient la performance des tests selon le statut symptomatique ou asymptomatique, en fonction du sexe et du type de prélèvement : Gaydos en 2003 {Gaydos 2003 252}, Van der Pol en 2001 {Van der Pol 2001 250} et Martin en 2000 {Martin 2000 251}.

Les résultats de ces études mettaient en évidence :

- Chez la femme, une sensibilité plus faible de la technique TMA chez les asymptomatiques par rapport aux femmes symptomatiques concernant les prélèvements cervicaux et urinaires, avec une spécificité identique. Pour les mêmes types de prélèvement, la technique SDA avait une sensibilité légèrement plus importante chez les asymptomatiques.
- Chez l'homme, une sensibilité plus faible de la PCR chez les asymptomatiques par rapport aux hommes symptomatiques pour les prélèvements urétraux et urinaires, sans différence sur la spécificité. Les résultats étaient identiques en ce qui concerne la technique SDA.

Les conclusions des études, identifiées à ce stade de l'analyse, montrent que les tests de biologie moléculaire ont une sensibilité plus importante chez les individus symptomatiques que chez les individus asymptomatiques, quels que soient la technique de biologie moléculaire utilisée, le type de prélèvement et le sexe.

Dans un contexte de diagnostic, les recommandations au Canada, Québec, Royaume Uni et aux Etats Unis positionnent les techniques d'amplification des acides nucléiques comme une solution alternative à la culture en cas d'éloignement (impossibilité d'acheminer un prélèvement pour mise en culture tout en préservant la viabilité de *Neisseria gonorrhoeae*), en cas de refus de l'individu ou d'impossibilité d'effectuer les prélèvements urétraux ou cervicaux.

La revue de la littérature effectuée en première approche montre qu'il n'existe pas de test biologique spécifiquement dédié au diagnostic ou au dépistage de l'infection. Dans un contexte de dépistage, les tests biologiques sont appliqués à des personnes apparemment indemnes de la maladie (asymptomatiques) et dans ce sens, les prélèvements non invasifs utilisant la biologie moléculaire (échantillons urinaires, auto-prélèvements) sont à privilégier du fait de leur plus grande acceptabilité. Ils permettent, par ailleurs, de dépister des individus hors des structures de soins traditionnelles avec la possibilité d'auto-prélèvements {Ford 2004 92}{Whiley 2005 166}{Hobbs 2008 144}{Garland 2004 137}. Contrairement à la mise en culture, le résultat n'est pas affecté par la viabilité du pathogène, ce qui rend le transport et la conservation des prélèvements plus simples. En outre, l'utilisation des tests de biologie moléculaire permet avec un seul prélèvement (urines ou écouvillonnages par auto-prélèvements) de tester plusieurs IST et, en particulier, l'infection à *Chlamydiae trachomatis*. Ce constat est particulièrement intéressant dans un contexte où la fréquence des co-infections gonocoque/chlamydiae est estimée selon les études entre 20% et 50% {Moran 2003 247}{Ghosn 2004 141}.

La performance des tests de biologie moléculaire dans l'identification de l'infection à gonocoque doit cependant faire l'objet d'une évaluation approfondie. Dans les populations à faible prévalence, l'utilisation de ces tests peut accroître la proportion de tests faussement positifs qui dépend de la spécificité exacte du test utilisé, cette spécificité étant difficile à déterminer en raison des limites des standards faisant référence {Cook 2005 71} {Whiley 2005 166}{Gaydos 2005 138}. En effet, si la



spécificité est proche de 98%, le dépistage dans les populations à faible prévalence (par exemple 4%) peut majorer de 1/3 les résultats faussement positifs. Aussi, plusieurs recommandations insistent sur la nécessité de reconfirmer les résultats des tests de biologie moléculaire en cas de résultat positif initialement, notamment chez les personnes asymptomatiques {CDC 2002 196}{Agence de Santé Publique du Canada 2008 30}{Glass 2005 4}{BASSH 2005 18}.

Il existe par ailleurs des contraintes et des limites à l'utilisation des tests de biologie moléculaire :

- Leur réalisation nécessite des laboratoires de technicité importante. Les contraintes de l'amplification génique *in vitro* concernent les règles de bonnes pratiques spécifiques à cette technique qui nécessite un agencement particulier de laboratoire et une formation spécifique du personnel {Whiley 2005 166}{ANAES 2003 249}.
- Les tests de biologie moléculaire ne permettent pas actuellement de tester la résistance des souches aux antibiotiques. D'un point de vue technique, il est possible de détecter les mutations associées à la résistance de *N. gonorrhoeae* envers certains antibiotiques ; ces analyses ne sont toutefois pas disponibles en routine dans les laboratoires {Institut National de Santé Publique du Québec 2006 23}.
- Pour vérifier l'éradication des gonocoques des voies uro-génitales basses, un délai de latence doit être respecté : en effet, les acides nucléiques des gonocoques peuvent subsister jusqu'à 3 semaines après un traitement antibiotique adéquat {Whiley 2005 166}.
- Actuellement, les techniques de biologie moléculaire sont plus coûteuses que les techniques anciennes. Cependant, pour l'identification des infections génitales basses à *C. trachomatis*, les rapports coût-efficacité présentés dans les études suggèrent de privilégier l'utilisation de la biologie moléculaire chez les hommes comme chez les femmes et ce, quel que soit le type de prélèvement (urinaire, endocervical).

Des évaluations comparant l'efficacité et le coût des tests de biologie moléculaire par rapport aux autres techniques de détection de l'infection à gonocoque ont été identifiées {Hardwixk 2007 194}{Gaydos 2005 138}{Whiley 2005 166}. Une analyse exhaustive de la littérature est nécessaire afin d'évaluer le rapport coût/efficacité des tests de biologie moléculaire par rapport à la culture et aux autres méthodes de détection de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* en fonction de la population et du type de prélèvement.

- Malgré le faible coût des techniques diagnostiques classiques par la culture et leur bonne performance, aux Etats-Unis, 60% des laboratoires publics et privés utiliseraient des méthodes de détection des acides nucléiques dans le diagnostic des infections à gonocoque, selon une étude réalisée en 2004 {Dicker 2004 234}.

En France, les tests de biologie moléculaire sont utilisés dans le cadre du dépistage des infections à Chlamydiae (test codifié à la nomenclature). Concernant le gonocoque, une expérimentation de dépistage par la technique d'amplification des acides nucléiques sur des auto-prélèvements est actuellement mise en œuvre par le CNR des gonocoques de l'Institut Fournier. Bien que le nombre de laboratoires qui utilisent la biologie moléculaire soit en progression depuis 1998-2000, l'accessibilité à cette technique sur l'ensemble du territoire doit être évaluée. Enfin, une réflexion doit également être conduite sur la tarification des actes biologiques liés aux outils d'amplification génique *in vitro*.

#### III.2.4. Traitement des infections à gonocoques

Le traitement par antibiotique est simple et efficace ; il est le plus souvent probabiliste devant une symptomatologie douloureuse chez l'homme. La ciprofloxacine, per os,



en dose unique, a été pendant plusieurs années le traitement probabiliste de premier choix.

L'émergence des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes chaque année, à l'origine d'échecs thérapeutiques en France contribuant à la transmission des infections avec des souches résistantes, a été confirmée dans d'autres pays européens, aux Etats-Unis et au Canada {Direction des Communications du Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec 2007 34}. Cependant, la France se situe parmi les pays où la proportion de résistance des gonocoques à la ciprofloxacine est la plus élevée. Les données du réseau de surveillance Renago et les résultats du génotypage montrent que cette résistance est répartie sur tout le territoire et qu'elle n'affecte pas un groupe particulier de patients. Bien que les souches rectales ne soient pas caractérisées par un clone spécifique, elles sont plus fréquemment résistantes à la ciprofloxacine (62%) que les souches urétrales (47%) ou que les souches provenant du col de l'utérus (30%) {Gallay 2008 54}{Farhi 2007 55}.

En 2005, l'agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (Afssaps) a établi une nouvelle stratégie de prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Elle recommande l'utilisation de la ceftriaxone en première intention et de la Cefixime en seconde intention, en remplacement de la Ciprofloxacine pour le traitement des urétrites gonococciques en France {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé 2008 63}.

Depuis 2006, le génotypage et le sérotypage des souches sont réalisés en routine au Centre National de Référence des gonocoques. Ces nouvelles données permettront de mieux connaître l'épidémiologie des souches de gonocoques résistantes aux antibiotiques. En particulier, l'augmentation de la proportion des souches multi résistantes à la tétracycline, la pénicilline et la ciprofloxacine fait craindre l'apparition de résistance à la Ceftriaxone dans les années à venir {Gallay 2008 54}.

Les recommandations européennes et internationales préconisent cette même stratégie thérapeutique {CDC 2006 16}{CEG 1999 81}{BASHH 2005 18}{Bignell 2001 84}{IUSTI/WHO 2008 209}{Kropp 2007 148}{Agence de Santé Publique du Canada 2008 30}.

Un contrôle de l'efficacité du traitement dans les localisations anales et pharyngées est également préconisé. Dans les localisations anorectales traitées, un contrôle à 3 mois est recommandé. En effet, selon les études, 35 % des patients peuvent présenter une récurrence de l'infection ou une résistance au traitement {Sultan 2007 245}. 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 contamination, même si la transmission à partir de l'oropharynx à une autre personne a été rarement décrite {Cerkez-Habek 2001 99}{Wiesner 1975 242}.

## **IV. LE DÉPISTAGE DE L'INFECTION À GONOCOQUES : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET EUROPÉENNES**

La recherche bibliographique a permis d'identifier les pays (ou regroupement de pays) qui ont publié des recommandations dans le domaine du dépistage de l'infection à gonocoque :

- L'Europe en 2008 {IUSTI/WHO 2008 209}.
- Le Royaume-Uni en 1999, 2005 et 2008 {BASHH 2006 38}{BASHH 2005 18} {Clinical Effectiveness Group 1999 81}.
- Les Etats-Unis en 2002, 2005, 2006 et 2008 {CDC 2002 196}{CDC 2006 16} {US Preventive Task Force 2005 3}{Meyers 2008 154}.
- Le Canada, en 2008 {Agence de Santé Publique du Canada 2008 30}.

Le rapport de l'OMS relatif à la stratégie mondiale de lutte contre les IST, 2006-2015, n'élabore pas de recommandations spécifiques dans le domaine du dépistage {OMS 2007 9}.

### **IV.1. Recommandations européennes**

Les recommandations européennes de 2001 ont fait l'objet d'une actualisation en juillet 2008 {IUSTI/WHO 2008 209}. Elles ont été élaborées conjointement par l'IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) et l'OMS. Elles concernent essentiellement la prise en charge diagnostique et thérapeutique et s'intéressent peu au dépistage.

Les indications spécifiques relatives à l'identification de l'infection à *N. gonorrhoeae* en cas de signes cliniques sont (niveau de preuve IV, recommandation de grade C) :

- symptômes ou signes d'écoulements urétraux chez l'homme ;
- écoulement vaginal avec facteurs de risque d'IST (âge < 30 ans, en cas de nouveaux partenaires sexuels) ;
- cervicite mucopurulente ;
- orchio-épididymite chez l'homme de moins de 40 ans ;
- inflammation pelvienne aiguë ;
- conjonctivite purulente chez le nouveau-né.

Les indications spécifiques au dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae*, en l'absence de symptomatologie, sont (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 en cas de partenaire sexuel d'une personne ayant une IST ou une atteinte inflammatoire pelvienne.
- Le dépistage individuel en cas de nouveaux ou de multiples partenaires.

### **IV.2. Les recommandations du Royaume-Uni**

Les recommandations ont été établies par la British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) en 2006 {BASHH 2006 38}. Elles ont pour principal objectif

d'établir des recommandations concernant le dépistage et les bonnes pratiques diagnostiques des IST pour les Genitourinary Medicine clinics (GU Medicine clinics), l'équivalent des dispensaires anti-vénériens en France.

Les recommandations portent sur le choix des techniques biologiques à utiliser en fonction du caractère asymptomatique ou symptomatique de l'infection et des sites de prélèvements.

Dans le cas de personnes asymptomatiques, les recommandations relatives aux tests de dépistages concernent :

- les hommes hétérosexuels : test par culture sur prélèvement urétral ou TAAN sur les urines si le prélèvement urétral n'est pas possible ;
- les hommes ayant des pratiques sexuelles avec d'autres hommes (MSM) : test par culture dans les localisations urétrales, rectales ou oropharyngée et TAAN sur les urines si le prélèvement urétral n'est pas possible ;
- les femmes : test par culture sur prélèvement cervical cellulaire uniquement.

Les recommandations relatives aux pratiques de dépistage sont fondées sur celles publiées par la BASHH en 2005 {BASHH 2005 18}.

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 et les milieux défavorisés. La prévalence la plus élevée se trouve dans la population masculine homosexuelle et hétérosexuelle.

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 pour le dépistage lors d'un recours aux soins.

Dans ces centres de prise en charge, le dépistage est proposé dans certaines populations spécifiques, en fonction des antécédents et des pratiques sexuelles :

- Le dépistage est recommandé chez les femmes hétérosexuelles asymptomatiques pour lesquelles un examen gynécologique est pratiqué en « GU Medicine clinics » 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 hommes homosexuels ; 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 (post adolescents).
- 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 gonocoque (recommandation de grade C).

Concernant la prise en charge, la vérification de l'efficacité du traitement est recommandée en cas de localisation oropharyngée (recommandation de grade C).

Les recommandations précisent que la fréquence de 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 *N. Gonorrhoeae* doit être proposé.

### IV.3. Recommandations Américaines

#### — Recommandations de l'USPTF (US Preventive Task Force)

Ces recommandations ont été publiées en 2005 et ont été réactualisées en 2008 {US Preventive Task Force 2005 3} {Meyers 2008 154}.

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'une stratégie de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae*, dans la population sexuellement active (hommes et femmes asymptomatiques), incluant les adolescents et les femmes enceintes {Glass 2005 4} : quelles stratégies de dépistage (individuelle ou dans la population à risque), quels tests de dépistage, quels effets indésirables des traitements, quel rapport coût-efficacité des stratégies de dépistage préconisées ?

Les recommandations de l'USPTF visent à mettre en place un dépistage ciblé des infections uro-génitales à *N. gonorrhoeae* :

- Le dépistage est recommandé pour les femmes sexuellement actives, de moins de 25 ans, y compris les femmes enceintes si elles présentent un risque important.
- Le dépistage est recommandé dans le cas d'antécédents d'infection à gonocoque ou d'infection à d'autres IST, dans le cas de nouveaux partenaires ou partenaires sexuels multiples, dans le cas d'utilisation inadaptée des préservatifs, prostitution, usage de drogues.
- L'USPTF n'identifie pas d'argument pour ou contre le dépistage systématique de l'infection à gonocoque chez l'homme à fort risque (recommandation I).
- L'USPTF ne recommande pas le dépistage systématique des infections à gonocoque chez les hommes et les femmes considérées à faible risque d'infection (recommandation D).
- L'USPTF n'identifie pas d'argument pour ou contre le dépistage systématique de l'infection à gonocoque chez la femme enceinte à faible risque d'infection (recommandation I).
- L'USPTF recommande fortement le traitement oculaire prophylactique pour tous les nouveaux-nés (recommandation 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 vis-à-vis de l'ophtalmie gonococcique néonatale.

— Recommandations du CDC (Center for Disease Control and Prevention)

En 2002, le CDC recommandait le dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans certaines populations ciblées {CDC 2002 196} :

- Les homosexuels masculins, une fois par an, pour l'infection génitale à gonocoque mais aussi dans ses localisations pharyngées et rectales si le risque existe, y compris chez les homosexuels masculins négatifs pour le VIH.
- A la première visite prénatale chez les femmes enceintes avec facteurs de risque ou celles vivant dans des zones où la prévalence du gonocoque est forte. Un dépistage de contrôle est préconisé au cours du 3ème trimestre de la grossesse en cas de persistance du risque.

La réactualisation de cette recommandation en 2006 a confirmé cette stratégie de dépistage {CDC 2006 16}.

— Recommandations de l'IDSA

L'Infectious Disease Society of America (IDSA) recommande que toute personne infectée par le VIH soit dépistée pour le gonocoque {Aberg 2004 15}. 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 région ou dans la population d'appartenance du patient.

#### **IV.4. Les recommandations canadiennes**

Au Canada, les données épidémiologiques montrent que l'incidence rapportée de l'infection à gonocoque a plus que doublé entre 1997 et 2006. Cette infection touche particulièrement les hommes de 20 à 24 ans et les jeunes femmes de 15 à 19 ans.

Les recommandations publiées par l'agence de Santé Publique du Canada portent sur le dépistage, le diagnostic clinique, les tests de dépistage et de diagnostic, la prise en charge thérapeutique ainsi que le suivi et les indications de test de contrôle après traitement {Agence de Santé Publique du Canada 2008 30}.

Les recommandations relatives au dépistage des IST et de l'infection à gonocoque s'adressent aux professionnels de santé dans le cadre de la prise en charge de la population consultant pour des soins primaires : le dépistage de l'infection à gonocoque est recommandé dans les populations considérées à risque. Ce risque doit être évalué en fonction du motif de consultation, l'évaluation des antécédents et des comportements à risque de l'individu et l'examen physique.

Les modalités techniques du dépistage n'étaient pas précisées.

## V. ETAT DES LIEUX DES PRATIQUES DE DÉPISTAGE DES GONOCOCCIES EN FRANCE

Les IST peuvent être prises en charge dans diverses structures publiques et privées. 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.

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 qui peuvent être :

- Les dispensaires antivénériens (DAV) devenus depuis 2005 les centres d'information et de dépistage, de diagnostic des IST (CIDDIST) : unité de prévention et de soins gratuits assurant la prise en charge de l'ensemble des IST depuis 2000.
- Les centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG) : ces centres sont surtout impliqués dans la prévention et le dépistage des virus du Sida, et de l'hépatite B et C mais proposent parallèlement un dépistage des IST.
- Certaines consultations hospitalières.
- Les centres de planification et d'éducation familiale (1196 sites en 2008 dont moins de 50% dépistent les IST) et les centres de PMI.

Le dispositif de dépistage des IST, séparé du dispositif de dépistage du VIH, est caractérisé par une forte hétérogénéité sur le territoire. Le dépistage de l'infection à VIH a été conçu en France comme un acte médico-social et éducatif visant à responsabiliser la personne par rapport aux comportements à risque par une démarche d'information et de conseil personnalisée. Actuellement, l'encadrement réglementaire du dépistage de l'infection à VIH en France concerne les modalités du diagnostic biologique, les stratégies spécifiques dans certaines sous-populations et le dispositif de dépistage anonyme et gratuit mis en place à partir de 1988 : les CDAG ont été, dans un premier temps, implantées dans des établissements de santé ou des dispensaires ; en 1992, le dispositif a été étendu aux dispensaires anti-vénéériens (CIDDIST depuis 2005), aux centres de planification et d'éducation familiale et aux centres de PMI. Le cadre légal de fonctionnement du dispositif de dépistage de l'infection à VIH et des IST a été en partie modifié par 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. Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, les services de l'Etat sont chargés de réorganiser le dispositif des dispensaires antivénériens et des CDAG qui y sont rattachées en habilitant des établissements ou organismes. Outre les hôpitaux, le décret du 19 décembre 2005 élargit aux centres de santé la possibilité d'exercer ces missions. Cette modification pourrait permettre une augmentation et une diversification de l'offre de dépistage.

Le programme de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2005-2008 affichait comme objectif prioritaire le dépistage des IST avec, comme axe stratégique pour le gonocoque, la diminution de l'incidence de la gonococcie dans les populations à risque par l'incitation au dépistage précoce et la prévention des complications.

Deux actions sont fléchées par le programme :

- l'incitation au dépistage dans certains groupes cibles (personnes multi-partenaires 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.

Aucune évaluation du programme 2005-2008 n'a été identifiée. Le nouveau programme (2009-2012) s'attachera particulièrement à impulser l'évolution des stratégies de dépistage des IST en fonction des zones de prévalence et en direction des populations les plus exposées et intégrera à la fois le dépistage du VIH, des hépatites et aussi des IST.

Actuellement, une expérimentation de dépistage systématique opportuniste, pilotée par le CNR des gonocoques de l'Institut Fournier, est mise en place. Elle concerne les hommes et les femmes qui demandent un bilan d'IST dans un CIDDIST, les femmes de moins de 25 ans se présentant dans un CDAG ou dans un centre de planification et d'éducation familiale. Les tests de dépistage mis en œuvre utilisent la technique d'amplification des acides nucléiques sur des auto-prélèvements et visent à détecter à la fois l'infection uro-génitale à gonocoque et chlamydia. Les premiers résultats de cette expérimentation seront publiés en juin 2009.

## **VI. ETAT DES LIEUX DES EXPÉRIENCES DE DÉPISTAGE MISES EN ŒUVRE DANS LES AUTRES PAYS**

Plusieurs expériences de dépistage de l'infection à gonocoque ont été identifiées, principalement aux Etats-Unis. Aucun programme national de dépistage systématique en population générale n'a été identifié. Toutes les expériences étaient des programmes ciblés sur des populations pré-sélectionnées pour lesquelles le dépistage de l'infection à gonocoque était combiné au dépistage d'autres IST dans la majorité des cas.

- dépistage de l'infection à gonocoque : 1 expérience
- dépistage de l'infection à gonocoque et chlamydia : 7 expériences
- dépistage de l'infection à gonocoque, chlamydia et syphilis : 1 expérience
- dépistage de l'infection à gonocoque et syphilis : 1 expérience
- dépistage de l'infection à gonocoque, chlamydia et VIH : 1 expérience
- dépistage global des IST : 1 expérience.

La plupart des programmes (9/12) utilisaient des tests de dépistage de l'infection à gonocoque (et chlamydia) par biologie moléculaire (TAAN).

Ces expériences ont fait l'objet d'une étude d'impact du programme de dépistage mis en œuvre. La qualité méthodologique de ces études ainsi que la portée des résultats devra être évaluée. A ce stade de la recherche, les résultats ne sont pas présentés.

Le tableau 1 présente les expériences identifiées pour cette note de cadrage.



Tableau 1 : expériences de mise en œuvre de programmes de dépistage

Pays /référence	Expérimentation	Type de dépistage	Evaluation
Etats-Unis {Silva 2007 204}	Dépistage du VIH, des infections à gonocoque et à chlamydia dans un service d'urgence en milieu urbain	Dépistage opportuniste systématique du VIH pour la population âgée de 15 à 54 ans ; Dépistage systématique opportuniste des infections à gonocoque et chlamydia pour la population âgée de 15 à 25 ans.	Evaluation de l'efficacité Etude de coût
Etats-Unis {Smith 2007 205}	Dépistage par auto-test des infections à gonocoque et chlamydia	Dépistage ciblé : jeunes femmes (15-24 ans) à risque	Evaluation de l'efficacité : ECR Etude de coût : auto-test vs test en centre médical
Etats-Unis {Bernstein 2006 67}	Stratégies de dépistage des gonococcies en secteur privé	6 stratégies évaluées ciblées sur des femmes en fonction de critères d'âge et de risque	Evaluation médico-économique : comparaison de 6 stratégies de dépistage par modalisation
Etats-Unis {Aledort 2005 167}	Dépistage des gonococcies dans un service d'urgence en milieu urbain Recherche des co-infections chlamydia et gonocoque	Dépistage opportuniste systématique des femmes de 15 à 29 ans.	Etude coût-efficacité.
Etats-Unis {Kraut-Becher 2004 73}	Dépistage des infections à gonocoque et chlamydia en milieu carcéral	Dépistage systématique de la population carcérale	Etude coût-efficacité : dépistage systématique de la population carcérale vs absence de dépistage et de diagnostic et prise en charge thérapeutique en cas de symptômes - Modélisation
Etats-Unis {Farley 2003 191}	Dépistage des infections à gonocoque et chlamydia dans un centre de dépistage du HIV	Dépistage systématique opportuniste chez les patients consultants (population à risque)	Etude coût-efficacité
Etats-Unis {Yan Wen 2002 209}	Dépistage des infections à gonocoque et chlamydia dans la population étudiante	Programme de dépistage des étudiants de 8 universités publiques	Evaluation médico-économique - modélisation
Etats-Unis Lifson 2001 183}	Dépistage des infections à gonocoque, chlamydia et syphilis dans la population étudiante	Dépistage des étudiants de 54 centres de formation	Evaluation de l'efficacité du programme de dépistage
Etats-Unis {Bloomfield 2001 174}	Evaluation de la faisabilité d'un dépistage par auto-test à domicile des infections à gonocoque et chlamydia	Dépistage opportuniste : mise à disposition du public dans les quartiers où l'incidence est élevée Population ciblée sur les homosexuels masculins	Evaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité des auto-test
Etats-Unis {Mehta 2001 76}	Dépistage des infections à gonocoque et chlamydia dans un service d'urgence en milieu urbain	Comparaison de 5 stratégies de dépistage en fonction du sexe, de critères d'âge, de facteurs de risque, de signes d'appels, etc.	Comparaison de 5 stratégies de dépistage : modèle de décision Evaluation médico-économique
Russie {Kourbatova 2008 197}	Dépistage des infections à gonocoque et à syphilis dans en population active	Dépistage systématique de sous-groupes de population active	Données épidémiologiques Etude coût-efficacité
Tanzanie {Mayaud 1998 189}	Dépistage des IST lors de consultations en dispensaire ou milieu hospitalier	Dépistage opportuniste des femmes à risque selon les critères de l'OMS et symptomatiques	Données épidémiologiques Etude coût



## ANALYSE DE LA DEMANDE

---

### I. PERTINENCE DE L'ÉVALUATION

Dans le cadre de sa saisine intitulée « Stratégies de dépistage du gonocoque », la Direction Générale de la Santé a souhaité que soient mises à jour les bonnes pratiques de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* en fonction des objectifs du plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST : inciter au dépistage précoce de la gonococcie dans les populations à risque et prévenir ses complications.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage soulève sur les plans éthique, social, juridique, médical, économique et au niveau de l'organisation, des questions nécessitant d'évaluer la pertinence *a priori* de la mise en œuvre d'un tel programme.

Un dépistage est qualifié de pertinent lorsqu'il concourt à améliorer la morbidité et la mortalité d'une population {ANAES 2004 2533}. Cette pertinence est jugée au travers d'une liste de critères, initialement établie par l'OMS en 1970, 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, ainsi que l'efficacité et la sécurité, les implications économiques, l'organisation et l'évaluation du dépistage. La pertinence de l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dépend ainsi de la capacité à évaluer les critères suivants :

- ▶ La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.

A l'échelle mondiale, les IST représentent un problème de santé publique qui justifie la mise en place d'une stratégie mondiale de lutte {OMS 2007 9}. En France, l'intérêt de la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage de l'infection à *N. gonorrhoeae* dépend de l'importance de santé publique représentée par cette maladie. L'analyse des données épidémiologiques doit permettre d'estimer la taille de la population cible du dépistage. La prévalence en population générale de l'infection à gonocoque est difficile à connaître, car il n'existe aucun système d'identification structuré des gonococcies chez les hommes et les femmes consultant un médecin généraliste ou spécialiste, ni chez ceux échappant au système de soins en France. Les données disponibles proviennent principalement du système de surveillance RENAGO qui permet d'observer les évolutions temporelles du nombre de cas de gonocoques recensés par les laboratoires actifs du réseau sur une année. Or ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de cas de gonococcies en chiffre absolu et donc d'estimer la population cible {Igas 2003 211}. En outre, les données recueillies par ces laboratoires sentinelles ne concernent que les cas qui ont fait l'objet d'une prescription d'examens biologiques. Cette sous-estimation du nombre de cas est d'autant plus vraie qu'un certain nombre d'infections ne sont pas documentées bactériologiquement et traitées de façon probabiliste dans une approche syndromique {Gallay InVS 2008 54}.

Ces constats posent la question de la pertinence de l'indicateur retenu dans ce système de surveillance (nombre de cas par laboratoires actifs du réseau) afin de permettre d'évaluer les objectifs d'un programme de dépistage.

L'impact que représente la maladie peut être mesuré d'après les répercussions sur l'individu et la société (mortalité, morbidité, impact socio-économique). La recherche documentaire n'a identifié aucune étude longitudinale permettant d'évaluer le

pourcentage d'infections à gonocoque donnant lieu aux principales complications observées chez la femme et chez l'homme. En outre, les données sur le retentissement de l'infection sur la stérilité ne permettent pas de quantifier le risque encouru. Par conséquent, le fardeau de la maladie ne peut être évalué (années potentielles de vie perdues, coût de la prise en charge de la pathologie, degré d'incapacité, douleur, inconfort), même si à l'échelle individuelle, les gonococcies sont cause de morbidité par les complications sévères qu'elles peuvent entraîner.

A l'échelle collective, cette infection constitue une menace grave pour la santé publique par le risque de transmission sexuelle du VIH qui est significativement augmenté en cas de gonococcie (risque de transmission du VIH est de 3 à 6 fois supérieur). Dans un contexte de stratégie globale de prévention de la transmission du VIH, le dépistage et la prise en charge précoce des IST doit être pris en compte.

L'articulation du dispositif de dépistage du VIH avec celui des IST et la mise en place d'une surveillance couplée de l'infection à gonocoque à d'autres IST permettant de mieux identifier les personnes exposées est un axe stratégique du programme national de lutte contre le VIH/Sida et les IST. A l'étranger, les expériences de dépistage du gonocoque mises en œuvre étaient, pour la plupart, des programmes combinés au dépistage d'autres IST (chlamydia, VIH, syphilis) ciblés sur des populations sélectionnées : en particulier, le dépistage combiné gonocoque chlamydia concernait 7 expériences sur 12.

Selon une approche de santé publique, une réflexion sur les dépistages combinés des IST doit être mise en œuvre. Elle pourrait conduire à identifier des populations cibles et les stratégies spécifiques de dépistage à mettre en place.

- ▶ Un traitement d'efficacité démontré peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée

A ce jour, les recommandations internationales et françaises ont toutes réactualisé leur stratégie thérapeutique vis-à-vis de l'infection à gonocoque. En raison de l'évolution observée des souches résistantes à la ciprofloxacine (traitement antibiotique préconisé jusqu'à présent), la ceftriaxone est le traitement recommandé en première intention, depuis 2005 en France et dans les autres pays {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé 2008 63}. Un prélèvement bactériologique avant traitement est recommandé afin de confirmer le diagnostic, de réaliser un antibiogramme pour chaque souche de gonocoque identifiée et de surveiller l'épidémiologie de ces infections. Ainsi, pour les patients identifiés comme porteurs d'une infection à *N. gonorrhoeae*, le consensus thérapeutique est la ceftriaxone administrée en une seule prise.

Par conséquent, des traitements efficaces vis-à-vis des souches de gonocoques y compris celles résistantes existent. Ils se présentent sous la forme de traitements monodose, administrables lors d'une consultation, ce qui facilite l'observance.

Selon les données de surveillance du réseau de laboratoires RENAGO et du réseau sentinelle de médecins généralistes sur la prise en charge des urétrites masculines, il semble cependant que les recommandations de traitement ne soient que très partiellement appliquées {Gallay InVS 2008 54}. La non-application stricte des recommandations thérapeutiques ou les pratiques de prise en charge probabilistes sont à l'origine d'échecs thérapeutiques contribuant à la persistance de l'infection et à sa transmission avec des souches résistantes, à l'entretien de la transmission d'autres IST et à l'augmentation du risque de complications individuelles.

- ▶ Les moyens appropriés de diagnostic sont disponibles

Des techniques diagnostiques efficaces existent et ont fait l'objet de recommandations. Au niveau international, la culture est la méthode recommandée pour le diagnostic de l'infection, effectuée à partir d'un prélèvement bactériologique pouvant être réalisé sur un écoulement urétral, un prélèvement endo-urétral, endocervical, pharyngé et anal.

La culture reste aujourd'hui l'examen diagnostique de référence. Les recommandations internationales positionnent la biologie moléculaire utilisant les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) comme une solution alternative lorsque les conditions locales ne sont pas optimales (éloignement géographique ou refus de la personne).

La place des techniques de biologie moléculaire disponibles pour le diagnostic de l'infection à gonocoque en termes de performance, d'accessibilité, d'assurance qualité et de coût devra faire l'objet d'une évaluation approfondie.

- ▶ La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique

Chez la femme comme chez l'homme, l'infection peut être asymptomatique. Chez la femme, l'infection est asymptomatique chez un sujet sur deux ; lorsqu'elle est symptomatique, l'infection s'exprime par des signes cliniques non spécifiques.

Chez l'homme, l'infection est symptomatique dans environ 90 % des cas ; l'urétrite antérieure aiguë est la manifestation la plus fréquente, après une incubation silencieuse de 2 à 7 jours.

Dans les deux sexes, il peut exister un portage anal et pharyngé le plus souvent asymptomatique : l'infection gonococcique rectale peut toucher les deux sexes mais prédomine chez l'homosexuel masculin (environ 8% des cas) ; l'infection gonococcique pharyngée atteint 3 à 10 % des hétérosexuels, 10 à 40 % des homosexuels et 5 à 20 % des femmes ayant une gonococcie tous sites confondus.

L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie ne permettent pas de connaître la durée de l'infection des formes asymptomatiques, le potentiel de transmission de ces formes asymptomatiques, ni la proportion de formes asymptomatiques parmi l'ensemble des infections diagnostiquées en France. Les données disponibles montrent 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, ce qui rend la question d'un dépistage ciblé pertinente.

- ▶ Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe

La littérature analysée en première approche, montre qu'il n'existe pas de test biologique spécifiquement dédié au diagnostic ou au dépistage.

Un test de dépistage permet de sélectionner dans la population cible, les personnes potentiellement atteintes de l'affection recherchée (personnes asymptomatiques).

L'examen par culture recommandé dans un contexte de diagnostic (personnes symptomatiques), n'est pas assez sensible et ne semble pas être éligible pour le dépistage des infections endo-cervicales ou urétrales chez la femme asymptomatique (sensibilité  $\leq 55\%$ ), ainsi que pour les localisations anorectales et pharyngées des gonococcies (sensibilité  $\leq 40\%$ ).

Les recommandations du Québec préconisent, pour l'homme asymptomatique, l'utilisation des TAAN sur un prélèvement urinaire. En revanche, chez la femme asymptomatique, la culture reste l'examen de référence sur un prélèvement cervical, les TAAN ne représentant qu'une alternative en cas de conditions locales non optimales.

Les recommandations des Etats-Unis et du Royaume Uni ne précisent pas clairement les tests de dépistage à mettre en œuvre ; les recommandations établies portent

essentiellement sur les tests diagnostiques. Les expériences de dépistage, mises en œuvre pour la majorité aux Etats-Unis, utilisaient principalement les TAAN pour le dépistage de l'infection.

Les données analysées dans le cadre de cette note de cadrage ne permettent pas de dégager de consensus sur les tests de dépistage de l'infection à gonocoque. La culture, qui est l'examen diagnostique de référence, ne semble pas pouvoir être préconisé en tant que test de dépistage en raison de son manque de sensibilité, notamment chez la femme asymptomatique, et de la nécessité de prélèvements invasifs.

La biologie moléculaire représente une stratégie diagnostique alternative utilisée dans certains pays comme test de dépistage. Les études identifiées en première approche montraient que la performance des tests de biologie moléculaire était dépendante de la prévalence de l'infection dans la population dépistée et du site du prélèvement. Ces études présentaient en outre des faiblesses méthodologiques. En particulier, toutes ne distinguaient pas les sujets symptomatiques des sujets asymptomatiques.

La performance des tests fondés sur les techniques de biologie moléculaire devra faire l'objet d'une évaluation approfondie à partir d'une revue exhaustive de la littérature disponible.

- ▶ Ces tests seront-ils bien acceptés par la population à tester ?

Dans un contexte de dépistage chez des personnes asymptomatiques, les prélèvements non invasifs sont à privilégier. Les TAAN permettent le dépistage de l'infection à partir d'échantillons urinaires, vaginaux avec possibilité d'auto-prélèvements. Les expériences étrangères publiées en Australie {Garland 2007 137} et aux Etats-Unis {Hobbs 2008 144} sur les auto-prélèvements s'accordent sur une technique d'auto-prélèvement aussi bonne qu'une technique de prélèvement classique, une meilleure acceptabilité des personnes et donc une meilleure participation au dépistage. Il paraît cependant difficile d'évaluer l'acceptabilité et la pertinence de l'utilisation de cette technique en France, en l'absence de données disponibles.

- ▶ L'histoire naturelle de l'infection est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.

L'histoire naturelle des infections uro-génitales à *N. gonorrhoeae* a été étudiée et a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection. Cependant, des inconnues subsistent concernant son mode d'évolution spontanée : évolution de la phase de latence à la phase symptomatique en termes de durée et proportion de formes symptomatiques, durée de l'infection des formes asymptomatiques pures et évolution en cas de non traitement.

- ▶ Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis

Les programmes de dépistage s'inscrivent dans une démarche de prévention primaire et secondaire ; ils ont pour objectif de diminuer la prévalence de l'infection et donc le portage et la transmission de *N. gonorrhoeae* et de diminuer la morbidité associée.

Les données épidémiologiques disponibles en France ne permettent pas d'estimer la prévalence des infections à *N. gonorrhoeae* en population générale ni dans des sous-populations. En Europe, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et au Canada, des recommandations de dépistage ciblé des infections à *N. Gonorrhoeae*, sur des populations présélectionnées considérées à risque, ont été proposées (adultes jeunes, femmes enceintes, nouveaux partenaires ou multi-partenaires sexuels,

partenaire ayant une infection à gonocoque, travailleurs du sexe, agression sexuelle, hommes ayant des pratiques sexuelles avec d'autres hommes). Suite à ces recommandations, des expérimentations de dépistage ont été mis en œuvre. Toutes les expériences identifiées étaient des programmes ciblés ou opportunistes sur des populations sélectionnées (critères définis en fonction des facteurs de risque). Dans la plupart de ces expériences, le dépistage de l'infection à gonocoque était combiné à celui d'autres IST (infection à chlamydia en particulier). Ces expérimentations ont fait l'objet d'études d'impact du programme mis en œuvre ; la qualité méthodologique de ces études ainsi que la portée des résultats devra être évaluée.

En France, la mise en place d'une surveillance couplée de l'infection à gonocoque à d'autres IST permettra de mieux identifier les personnes exposées et de définir les critères de mise en œuvre d'un dépistage ciblé.

- ▶ Le coût de la recherche des cas n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux ?

Les données actuellement disponibles en France ne permettent pas de répondre à cette question. Les données identifiées à l'étranger devront être analysées et, en particulier, leur degré de validité externe.

- ▶ La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée une fois pour toutes.

Ce critère devra être pris en compte dans l'élaboration de scénarii de stratégies de dépistage de l'infection.

### **Conclusion**

L'analyse de la demande a été évaluée suite à une première approche élaborée à partir d'une revue de la littérature non exhaustive et sélectionnée sur la base de résumés. Elle suggère que les dix critères permettant de juger de la pertinence de l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque ne pourront pas être tous renseignés.

Dans ce cadre, il semble prématuré d'envisager de répondre à la question telle qu'elle a été formulée par la Direction de générale de la santé. Un état des lieux des données non suffisamment renseignées ou manquantes et une évaluation plus approfondie des problématiques mises en évidence semble davantage appropriés. Dans une optique d'amélioration de la prise en charge, l'état des lieux pourrait conduire à identifier les actions à mettre en place au niveau diagnostique et thérapeutique. Dans une optique de dépistage, une réflexion sur le système de surveillance et sur les stratégies combinées de dépistage devra être mise en œuvre. Elle pourrait conduire à identifier les stratégies spécifiques de dépistage à mettre en place en fonction de populations ciblées.

## **II. FAISABILITÉ DE L'ÉVALUATION : ÉTAT DES LIEUX DES DONNÉES DISPONIBLES**

### **II.1. Base documentaire**

La recherche bibliographique initiale réalisée dans le cadre de cette phase de cadrage a porté sur la période 1998-2008.

Cette recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité des données disponibles dans la littérature et issues des systèmes de surveillance épidémiologique en France ainsi que des guidelines existants afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés ; une analyse de leur qualité méthodologique sera nécessaire.

### **II.2. Sources d'informations**

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (École des hautes études en santé publique, France) ;
- NHS Economic Evaluation Database (University of York, Royaume-Uni).

Autres sources :

- The Cochrane Library (Royaume-Uni) ;
- Sites d'organismes publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (voir annexe) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (voir annexe) ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

### **II.3. Stratégie et résultats**

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau présente la stratégie de recherche initiale dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

En complément, une veille bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline, tout au long du projet.

La recherche documentaire a permis de recenser 268 publications dont 199 ont été sélectionnées en première approche.

Tableau 2 : Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Dépistage des gonocoques</b>			
<b>Medline – Recommandations</b>		01/1998 – 10/2008	<b>19</b>
Etape 1	(gonorrhoea OU neisseria gonorrhoeae)/descripteur OU (gonorrh* OU gonoc*)/titre, résumé		
ET			
Etape 2	(mass screening OU diagnosis OU physical examination)/descripteur OU diagnosis/subheading OU (screen* OU test OU tests OU testing OU detection*)/titre, résumé		
ET			
Etape 3	(guidelines as topic Ou health planning guidelines OU consensus development conferences as topic OU consensus development conferences, NIH as topic OU practice guidelines as topic)/descripteur OU (practice guideline OU guideline OU consensus development conference Ou consensus development conference, NIH)/type de publication OU (recommendation* OU guideline*)/titre		
<b>Medline – Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/1998 – 10/2008	<b>3</b>
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 4	(meta-analysis as topic/descripteur OU meta- analysis /type de publication OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre OU systematic review/titre, résumé		
<b>Medline – Revue de la littérature</b>		01/1998 – 10/2008	<b>96</b>
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 5	review literature as topic/descripteur OU review/type de publication OU review/titre		
<b>Medline – Données économiques – Tous types d'études</b>		01/1998 – 10/2008	<b>67</b>
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 6	(cost allocation OU cost-benefit analysis OU costs and cost –analysis OU cost control OU cost savings OU cost of illness OU health care costs OU economics, medical OU social security OU insurance, health OU economics)/descripteur OU economics/subheading OU (cost* OU economic*)/titre OU (cost of illness OU burden of disease)/titre, résumé		

\* troncature



— *Recommandations de bonne pratique :*

Plusieurs recommandations de pratique clinique ont été identifiées, publiées aux USA, en Grande-Bretagne, au Canada, etc. L'OMS a également élaboré des recommandations sur ces questions.

<b>Pays</b>	<b>Institutions</b>	<b>Année</b>	<b>Thèmes</b>	<b>Références</b>
<b>Etats-Unis</b>	IDSA	2004	Diagnostic, Dépistage et Traitement	{Aberg 2004 15}
<b>Etats-Unis</b>	CDC	2002	Diagnostic, Dépistage et Traitement	{CDC 2002 196}
<b>Etats-Unis</b>	CDC	2006	Diagnostic, Dépistage et Traitement	{CDC 2006 16}
<b>Etats-Unis</b>	USPSTF	2005	Dépistage	{Glass 2005 4}
<b>Etats-Unis</b>	USPSTF	2005	Dépistage	{USPSTF 2005 3}
<b>Etats-Unis</b>	USPSTF	2008	Dépistage	{USPSTF 2008 154}
<b>Etats-Unis</b>	USPSTF	2004	Diagnostic	
<b>Australie</b>	Public health laboratory network	2005	Diagnostic	{Smith 2005 159}
<b>Royaume Uni</b>	Clinical Effectiveness Group	1999	Diagnostic et Traitement	{CEG 1999 81}
<b>Royaume Uni</b>	BASHH	2005	Diagnostic, et Traitement	{BASHH 2005 18}
<b>Royaume Uni</b>	Clinical Effectiveness Group	2006	Diagnostic, Dépistage et Traitement	{Ross 2006 38}
<b>Europe</b>	IUSTI / WHO	2001	Diagnostic et Traitement	{Bignell 2001 84}
<b>Europe</b>	BASHH	2008	Diagnostic, Dépistage et Traitement	{IUSTI/WHO 2008 209}
<b>Europe</b>				
<b>Canada</b>	Canadians Guidelines on sexually Transmitted Infections	2006	Traitement	{Kropp 2006 148}
<b>Canada</b>	Agence de Santé Publique du Canada	2008	Diagnostic et Traitement	{Agence de Santé Publique du Canada 2008 30}
<b>Québec</b>	Institut National de Santé Publique du Québec	2006	Diagnostic	{INSPQ 2006 23}



— *Recensement de la littérature clinique et épidémiologique :*

<b>Axes thématiques</b>	<b>Type d'études</b>	<b>Nombre d'études</b>
Description clinique ou épidémiologique	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	13 0 0 0 0
Epidémiologie	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	3 0 0 0 0
Test Diagnostics	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	8 0 1 0 0
Performance des tests	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	7 0 1 0 0
Dépistage en populations spécifiques	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	6 0 4 0 0
Acceptabilité, Stratégies de dépistage ou de diagnostic	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	3 0 0 0 1
Traitement	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	3 0 0 0 0
Résistance des souches à gonocoque	- Revues de synthèse - Etudes Contrôlées Randomisées - Etudes prospectives - Etudes cas-témoins - Autres études	1 0 0 0 0

— *Sources de données disponibles pour l'évaluation*

Les autres sources de données disponibles pour l'évaluation sont :

- Le système de surveillance du réseau de laboratoires RENAGO ;
- Les données concernant l'identification des urétrites masculines du réseau Sentinelles de médecins généralistes ;
- Le bilan d'activité du centre national de référence des gonocoques ;
- Le bilan d'activité des CIDDIST, CDAG et centres de planification et d'éducation familiale.

— *Recensement de la littérature médico-économique :*

<b>Axes thématiques</b>	<b>Type d'études</b>	<b>Nombre d'études</b>
Dépistage ciblé dans des populations spécifiques	- revue de synthèse - études de coûts - études coût efficacité - simulation ou modélisation - autres types d'études*	0 3 3 4 0
Performance des tests	- revue de synthèse - études de coûts - études coût efficacité - simulation ou modélisation - autres types d'études*	2 2
Stratégies de diagnostic	- revue de synthèse - études de coûts - études coût efficacité - simulation ou modélisation - autres types d'études*	1 1
Stratégies de diagnostic et de traitement de l'infection à gonocoque et à chlamydia	- revue de synthèse - études de coûts - études coût efficacité - simulation ou modélisation - autres types d'études*	2 2

---

## PLAN DE RÉALISATION PROPOSÉ

---

### I. INTITULÉ PROPOSÉ

« Dépistage, pratiques de diagnostic et de prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : problématiques et perspectives en France ».

### II. RE-ORIENTATION DE LA DEMANDE

La saisine initiale de la DGS portait sur le thème suivant : « stratégies de dépistage du gonocoque ».

L'objectif de cette demande était de disposer d'une évaluation en santé publique permettant d'évaluer la pertinence de l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque, de définir les bonnes pratiques de dépistage en fonction des populations ciblées et de l'environnement, et d'établir des recommandations pour les professionnels de santé.

L'analyse de cette demande, effectuée en première approche, montre qu'en l'état actuel des données disponibles, la réalisation d'un rapport d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de l'infection à gonocoque est prématurée.

Dans ce contexte, nous proposons une évaluation plus approfondie des points apparus comme problématiques qui pourrait conduire à identifier, dans une approche de dépistage, les scénarii relatifs aux différentes stratégies de dépistage à mettre en place en fonction de populations ciblées ainsi que les actions à développer dans un objectif d'amélioration de la surveillance épidémiologique et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à gonocoque.

Cette réorientation correspond, en outre, à un changement de problématique de la part du demandeur, confirmée lors de la réunion téléphonique du 6 avril 2009.

### III. SERVICES DE LA HAS CONCERNÉS

Cette évaluation sera conduite au sein du SEESP et mobilisera un chef de projet économiste de la santé et un chargé de projet, médecin de santé publique, infectiologue.

### IV. OBJECTIFS DE L'ÉVALUATION

Les objectifs de cette évaluation pourraient être ainsi définis :

- Etablir un état des lieux des données disponibles ou non sur l'infection à *N. gonorrhoeae* : histoire naturelle de la maladie, données épidémiologiques, pertinence du système de surveillance en France et actions d'amélioration à proposer, état des lieux des pratiques de diagnostic et de prise en charge.
- Identifier l'ensemble des problèmes posés par la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *N. gonorrhoeae* en France et s'interroger sur les évolutions souhaitables de la prise en charge actuelle ;

- Identifier, dans le cadre d'une approche globale de dépistage des IST, les scénarii relatifs aux stratégies spécifiques de dépistage de l'infection à gonocoque à mettre en place, en fonction de populations ciblées.

## **V. MÉTHODOLOGIE ENVISAGÉE**

Le format retenu pour cette évaluation est le rapport d'orientation, n'établissant pas de recommandations. Il correspond à un nouveau format de rapport d'évaluation et se présente sous la forme d'une synthèse argumentée des principales données cliniques et économiques sur la base d'une analyse de la littérature non exhaustive (études à haut niveau de preuve). La sélection et la lecture critique des publications relèvent cependant des mêmes règles d'évidence que celles en usage lors d'une évaluation classique.

Le rapport d'orientation devra prendre en compte les différentes problématiques relatives à la prise en charge et au dépistage afin d'aboutir à la proposition de différents scénarii.

La revue de la littérature portera sur la période 1998-2008 et concernera l'ensemble des questions d'évaluation recensées. La recherche documentaire sera centrée sur les documents d'agence et/ou de sociétés savantes, les revues de synthèse, les méta-analyses et les études observationnelles françaises ou européennes.

## **VI. TRAVAUX EN COURS OU PRÉVU AU SEIN DE LA HAS EN RELATION AVEC LE THÈME**

Une évaluation des stratégies de dépistage de l'infection à VIH en France est actuellement en cours d'élaboration. Les objectifs sont :

- Evaluer la pertinence d'une modification des modalités de réalisation des tests de dépistage ;
- Evaluer la pertinence d'une évolution des stratégies et du dispositif de dépistage.

La coordination avec les travaux internes du SEESP et avec les autres services de la DAQSS devra être organisée.

## **VII. COMPOSITION QUALITATIVE DES GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE**

Chaque groupe devra être constitué de façon à réunir les professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport au thème abordé. Ces professionnels seront sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés par les sociétés savantes et les organismes consultés (voir liste proposée en annexe).

Les groupes de travail et de lecture pourraient comprendre : des médecins de santé publique (dont des épidémiologistes), des infectiologues, des dermatologues (vénérologues), des urologues, des biologistes et micro-biologistes, des médecins généralistes, des gynécologues, des économistes de la santé, des représentants de l'InVS, des représentants du CNR de l'Institut Fournier, des représentants d'associations de patients et d'usagers, des représentants de l'AFSSAPS, des représentants de l'INPES, des représentants de la médecine scolaire et universitaire, des représentants des mutuelles étudiantes, des représentants de l'ADELF, des professionnels travaillant dans des CDAG et des antennes carcérales de CDAG, des CIDDIST, des CPEF et des représentants de la HAS.

## **VIII. CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE RÉALISATION**

Un délai de 4 à 6 mois entre la validation de la note de cadrage par la Commission d'évaluation économique et de santé publique et celle du rapport final semble nécessaire.

Le calendrier prévisionnel prévoit :

- 1<sup>ère</sup> réunion du groupe de travail : septembre 2009
- Groupe de lecture : octobre 2009
- 2<sup>ème</sup> réunion du groupe de travail : novembre 2009
- Examen par la CEESP et validation : décembre 2009
- Examen par le Collège de la HAS et validation : janvier 2010

## **ANNEXE**

---

### **I. LISTE DES SOCIÉTÉS SAVANTES**

- Association Française d'Urologie
- Collège des Economistes de la Santé
- Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Collège Français de Médecine Générale
- Collège National des généralistes Enseignants
- Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale
- Société de Formation Thérapeutique du médecin Généraliste
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- Société Française d'Urologie
- Société Française de Biologie Clinique
- Société Française de Microbiologie
- Société Française de Dermatologie
- Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale
- Société Française de Médecine Générale
- Société Française de Santé Publique
- Société Nationale Française de Médecine Interne

### **II. LISTE DES AUTRES ORGANISMES ET ASSOCIATIONS**

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- Association Française de Promotion de la Santé Scolaire et Universitaire
- Association des Epidémiologistes de Langue Française
- Centre National de Référence des Gonocoques (Institut Alfred Fournier)
- Collectif Interassociatif sur la Santé
- Comité Consultatif National d'Ethique des Sciences de la vie et de la Santé
- Institut de Veille Sanitaire
- AIDES
- Mutuelles étudiantes
- CDAG, Ciddist, CPEF, services de PMI

### **III. LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS LORS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

#### ***Sites français***

- 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 Economistes de la Santé
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
- Eco-Santé
- Evaluation 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 Santé Publique
- Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie
- Unité de Socio-économie de la santé

### **Sites internationaux**

- Adelaide Health Technology Assessment
- Agence d'Evaluation 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
- CMA 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
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
- World Health Organization



---

## Références

---

1. National guideline for the management of gonorrhoea in adults. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75(Suppl 1):S13-S15.  
**Ref ID : 81**
2. 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.  
**Ref ID : 15**
3. Agence de Santé Publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Ottawa: Agence de Santé Publique du Canada; 2008.  
**Ref ID: 30**
4. 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.  
**Ref ID: 63**
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatale précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2001.  
**Ref ID: 246**
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections urogénitales basses à chlamydia trachomatis. Paris: ANAES; 2003.  
**Ref ID: 249**
7. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Guide pratique. St Denis la Plaine: ANAES; 2004.  
**Ref ID: 253**
8. 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.  
**Ref ID : 167**
9. Bernstein KT, Mehta SD, Rompalo AM, Erbedding EJ. Cost-effectiveness of screening strategies for gonorrhea among females in private sector care. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(4):813-21.  
**Ref ID : 67**
10. Bignell CJ, European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection, and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):27-9.  
**Ref ID : 84**
11. 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.  
**Ref ID : 174**
12. British Association for Sexual Health and HIV. National guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults 2005. Londres: BASHH; 2005.  
**Ref ID: 18**
13. British Association for Sexual Health and HIV. Sexually transmitted infections : UK National screening and testing guidelines. 2006.  
**Ref ID: 38**
14. Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases--United States. Recommendations of the Advisory

- Committee for HIV and STD prevention. MMWR Recomm Rep 1998;47(RR-12):1-24.  
**Ref ID : 248**
15. 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 Recomm Rep 2002;51(RR-15):1-38.  
**Ref ID : 196**
16. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94.  
**Ref ID : 16**
17. Cerkez-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.  
**Ref ID : 99**
18. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations du CSHPF du 16 Novembre 2001 sur les Infections sexuellement transmissibles. Paris: DGS; 2001.  
**Ref ID: 213**
19. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann Intern Med 2005;142(11):914-25.  
**Ref ID : 71**
20. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998;24(2):305-22.  
**Ref ID : 133**
21. Dicker LW, Mosure DJ, Steece R, Stone KM. Laboratory tests used in US public health laboratories for sexually transmitted diseases, 2000. Sex Transm Dis 2004;31(5):259-64.  
**Ref ID : 234**
22. Direction des Communications du Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Augmentation du nombre de souches de Neisseria gonorrhoeae résistantes aux fluoroquinolones au Québec. Montréal: Gouvernement du Québec; 2007.  
**Ref ID: 34**
23. Direction générale de la santé. Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2005-2008. Paris: DGS; 2005.  
**Ref ID: 244**
24. Donders GG. Management of genital infections in pregnant women. Curr Opin Infect Dis 2006;19(1):55-61.  
**Ref ID : 135**
25. Farhi D, Dupin N. Infections sexuellement transmissibles. Gonococcies, chlamydioses, syphilis. Rev Prat 2007;57(13):1471-9.  
**Ref ID : 55**
26. 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.  
**Ref ID : 191**
27. 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.  
**Ref ID : 237**
28. Ford CA, Viadro CI, Miller WC. Testing for chlamydial and gonorrheal infections outside of clinic settings: a summary of the literature. Sex Transm Dis 2004;31(1):38-51.  
**Ref ID : 92**
29. 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.  
**Ref ID : 54**
30. Garland SM, Tabrizi SN. Diagnosis of sexually transmitted infections (STI) using self-collected non-invasive specimens. Sex Health 2004;1(2):121-6.  
**Ref ID : 137**

31. 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.  
**Ref ID : 252**
32. Gaydos CA. Nucleic acid amplification tests for gonorrhea and chlamydia: practice and applications. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(2):367-86.  
**Ref ID : 138**
33. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous gonococcal infections. *Clin Dermatol* 2004;22(6):476-80.  
**Ref ID : 141**
34. 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.  
**Ref ID : 171**
35. Goulet V, Sednaoui P, Laporte A, Billy C, Desenclos JC. Augmentation du nombre de gonococcies identifiées par le réseau RENAGO. *Eurosurveillance - Bulletin Européen sur les maladies transmissibles* 2000;5(1):2-5.  
**Ref ID : 61**
36. 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.  
**Ref ID : 60**
37. Hardwick C, White D, Osman H. An audit of the results of the Roche Amplicor gonorrhoea test on female genital samples--a cheaper and more sensitive method than culture in an urban English population. *Int J STD AIDS* 2007;18(5):347-8.  
**Ref ID : 194**
38. Hayes RJ, Schulz KF, Plummer FA. The cofactor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa. *J Trop Med Hyg* 1995;98(1):1-8.  
**Ref ID : 240**
39. 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.  
**Ref ID : 45**
40. Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Réseau Rénago. Les infections à gonocoque en 2001-2003. Données du réseau Renago. 2004.  
**Ref ID : 44**
41. Herida M, Basselier B, Laurent E, Goulet V, Sednaoui P, Réseau Rénago. Rénago 2004 : gonococcies en hausse, progression importante de la résistance des souches à la ciprofloxacine. *BEH* 2006;(1):2-4.  
**Ref ID : 46**
42. Hobbs MM, van der PB, 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.  
**Ref ID : 144**
43. Holder NA. Gonococcal infections. *Pediatr Rev* 2008;29(7):228-34.  
**Ref ID : 145**
44. Inspection Générale des Affaires Sociales, Rousseau-Giral AC, Schmieler E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du sida et de la tuberculose. Paris: IGAS; 2003.  
**Ref ID : 211**
45. Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement en France. 10 ans de surveillance 1996-2005. Saint Maurice: InVS; 2007.  
**Ref ID : 216**
46. 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.  
**Ref ID : 23**

47. Institut national de veille sanitaire, Gallay A, Herida M, Laurent E, Basselier B, Sednaoui P, *et al.* L'épidémiologie des infections à gonocoques en France, 1996-2005. Saint Maurice: Institut national de veille sanitaire; Institut Alfred Fournier; 2006.  
**Ref ID :** 47
48. Kourbatova EV, Akovbyan VA, Chesson HW, Lytkina IN, Dmitriev GA, Tikhonova LI, *et al.* Assessment of the routine, occupation-based gonorrhea and syphilis screening program in Moscow, Russia: an analysis of sexually transmitted infection prevalence and cost-effectiveness. *Sex Transm Dis* 2008;35(5):453-60.  
**Ref ID :** 197
49. Kraut-Becher JR, Gift TL, Haddix AC, Irwin KL, Greifinger RB. Cost-effectiveness of universal screening for chlamydia and gonorrhea in US jails. *Journal of Urban Health* 2004;81(3):453-71.  
**Ref ID :** 73
50. 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.  
**Ref ID :** 148
51. 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.  
**Ref ID :** 183
52. MacDonald N, Mailman T, Desai S. Gonococcal infections in newborns and in adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:108-30.  
**Ref ID :** 152
53. Martin DH, Cammarata C, van der PB, 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):3544-9.  
**Ref ID :** 251
54. Massari V, Dorleans 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.  
**Ref ID :** 214
55. 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.  
**Ref ID :** 189
56. 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. *Sexually Transmitted Diseases* 2002;29(2):83-91.  
**Ref ID :** 76
57. 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.  
**Ref ID :** 154
58. Moran J. Gonorrhoea. *Clin Evid* 2003;(10):1854-62.  
**Ref ID :** 247
59. Mukenge-Tshibaka L, Alary M, Bernier F, van DE, Lowndes CM, Guedou 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.  
**Ref ID :** 236
60. Olshen E, Shrier LA. Diagnostic tests for chlamydial and gonorrheal infections. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(3):192-8.  
**Ref ID :** 155
61. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie mondiale de lutte contre les infections sexuellement transmissibles : 2006-2015. Genève: OMS; 2007.  
**Ref ID :** 9
62. Scrivener Y, Cribier B. Infections urogénitales à gonocoques et à Chlamydia

- (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre). *Epidémiologie, diagnostic, évolution, traitement. Rev Prat* 2001;51(4):453-8.  
**Ref ID : 58**
63. 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.  
**Ref ID : 204**
64. 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.  
**Ref ID : 159**
65. 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.  
**Ref ID : 205**
66. Sultan S. Infections sexuellement transmissibles anorectales. *Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses* 2007;8-003-I-10.  
**Ref ID : 245**
67. Tarr ME, Gilliam ML. Sexually transmitted infections in adolescent women. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(2):306-18.  
**Ref ID : 162**
68. US Preventive Task Force, Glass N, Nelson HD, Villemyer K. Screening for Gonorrhea: update of the evidence. Silver Spring: AHRQ; 2005.  
**Ref ID : 4**
69. US Preventive Task Force. Screening for Gonorrhea: recommendation statement. Silver Spring: AHRQ; 2005.  
**Ref ID : 3**
70. van der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, Hook EI, 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.  
**Ref ID : 250**
71. 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.  
**Ref ID : 65**
72. Wang LY, Burstein GR, Cohen DA. An economic evaluation of a school-based sexually transmitted disease screening program. *Sex Transm Dis* 2002;29(12):737-45.  
**Ref ID : 209**
73. Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge. *J Mol Diagn* 2006;8(1):3-15.  
**Ref ID : 166**
74. Wiesner PJ. Gonococcal pharyngeal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18(1):121-9.  
**Ref ID : 242**