

> SOMMAIRE // Contents

ARTICLE // Article

Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR
// Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction (AMI) in France according to national post-acute hospitalization databasep. 84

Christine de Peretti et coll.

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Évolution des résistances du gonocoque aux antibiotiques en France de 2001 à 2012
// Trends of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in France, from 2001 to 2012p. 93

Guy La Ruche coll.

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ERRATUM // Erratum

Dans l'article : Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitainep. 104

BEH n° 31 du 24 septembre 2013

ERRATUM // Erratum

Dans l'article : Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques p. 104

BEH n° 1-2 du 7 janvier 2014

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

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

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

Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï

Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé; Dr Juliette Bloch, CNSA; Cécile Brouard, InVS; Dr Sandrine Danet, ATIH; Dr Claire Fuhrman, InVS; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS; Dorothée Grange, ORS Île-de-France; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS; Agnès Lefranc, InVS; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes; Dr Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, InVS; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.

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

Prépresse : Jouve

ISSN : 1953-8030

RÉADAPTATION CARDIAQUE HOSPITALIÈRE APRÈS INFARCTUS DU MYOCARDE EN FRANCE : APPORTS DU PMSI-SSR

// CARDIAC REHABILITATION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (AMI) IN FRANCE ACCORDING TO NATIONAL POST-ACUTE HOSPITALIZATION DATABASE

Christine de Peretti¹ (christine.deperetti@laposte.net), Javier Nicolau¹, Francis Chin¹, Philippe Tuppin², Nicolas Danchin³, Sandrine Danet⁴, Marie-Christine Iliou⁵

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Paris, France

³ Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

⁴ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, Paris, France

⁵ Hôpital Corentin-Celton, AP-HP, Issy-les-Moulineaux, France

Soumis le 13.08.2013 // Date of submission: 08.13.2013

Résumé // Abstract

Introduction – Cette étude examine les hospitalisations pour réadaptation cardiaque (RC) après un infarctus du myocarde (IDM) hospitalisé.

Méthodes – Les données ont été extraites des bases nationales des résumés d'hospitalisation en court séjour (PMSI-MCO) et en soins de suite et de réadaptation (PMSI-SSR). Dans un premier temps, les séjours du premier semestre 2011 avec diagnostic principal d'IDM ont été sélectionnés dans le PMSI-MCO. Seuls les premiers séjours des patients non décédés ont été conservés, puis chaînés dans le PMSI-SSR de l'année 2011. La finalité principale de prise en charge a permis de distinguer les patients en RC des patients hospitalisés en SSR pour un autre motif. Des régressions logistiques ont été réalisées pour comparer les taux régionaux de RC.

Résultats – Dans les suites d'un IDM, un tiers des patients a été hospitalisé en SSR : 22,7% pour RC et 10,0% pour une finalité « autre ». La proportion de patients en RC diminuait avec l'âge (de 40,6% entre 18 et 45 ans à 2,3% pour les 85 ans ou plus) et était plus basse pour les femmes que pour les hommes (taux standardisés sur l'âge : 18,8% vs. 23,9%) ; les disparités régionales étaient marquées.

Discussion-conclusion – Ces résultats concernent la RC hospitalière, qui constitue le cadre général de la RC en France. Ils la sous-estiment probablement un peu du fait, d'une part, d'une prise en charge résiduelle dans le secteur MCO et, d'autre part, de la qualité probablement non optimale du codage dans le PMSI-SSR. Ils montrent toutefois des écarts notables entre classes d'âge, sexes et régions.

Objectives – The objective of this study was to assess the frequency of cardiac rehabilitation (CR) after hospitalization for acute myocardial infarction (AMI).

Methods – Data were selected from the national short stay hospitalization database. First, AMI hospitalizations with discharge occurring during the first semester of 2011 were selected. Only first stays were included and in-hospital deaths were excluded. Secondly, patients were linked in the post-acute hospitalization database (2011). Patients were grouped according to the main purpose of the post-acute stay: CR versus "other purposes". Logistic regressions were carried out in order to compare regional CR rates.

Results – A third of AMI patients were linked in the post-acute hospitalization database: 22.7% for CR and 10.0% for "other purposes". The frequency of CR hospitalizations decreased with age (from 40.6% between 18 and 45 year-olds to 2.3% in 85 year-olds or over), and was lower in women than in men (age standardized rates: 18.8% versus 23.9%). Regional discrepancies were marked.

Discussion-conclusion – These results concern hospitalized CR, according to the CR pattern in France. They probably underestimate the frequency of CR in France: first, because a small percentage of patients had CR in the acute hospitalization sector and secondly, because coding quality probably is not optimal in post-acute hospitalization databases. However, they show noteworthy differences between age groups, genders and geographical areas.

Mots-clés : Infarctus du myocarde, Réadaptation cardiaque, Bases nationales d'hospitalisation
// **Keywords:** Acute myocardial infarction, Cardiac rehabilitation, National hospitalization databases

Introduction

Les infarctus du myocarde (IDM) sont des pathologies fréquentes et graves^{1,2}. Leur pronostic a été fortement amélioré dans les dernières décennies par les progrès thérapeutiques, mais il demeure grave du fait des risques de complications cardiaques, de récurrences de syndrome coronaire aigu et d'une létalité substantielle. Si la phase aiguë d'un IDM relève d'une prise en charge en urgence dans une unité de soins intensifs cardiologiques, les traitements dits « de prévention secondaire », prescrits à la sortie du patient, sont essentiels pour améliorer le pronostic et réduire le risque de récurrence, d'aggravation ou de complication.

Après IDM, comme après tout syndrome coronaire aigu (ou revascularisation coronaire), il est en outre recommandé de compléter les traitements dispensés à la phase aiguë par une prise en charge globale des patients stabilisés ne présentant pas de contre-indication. Cette prise en charge associe la réadaptation cardiovasculaire, qui comporte un réentraînement physique (avec apprentissage des activités d'entretien physique à poursuivre à long terme), l'optimisation thérapeutique (adaptation du traitement en fonction de la tolérance clinique au repos et à l'effort), l'éducation thérapeutique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (principalement tabac, diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, activité physique, équilibre nutritionnel)^{3,4}.

En France, cette prise en charge pluridisciplinaire coordonnée est réalisée dans le secteur des soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés pour les affections cardiovasculaires⁵. Plusieurs études ont estimé la fréquence de la prescription de réadaptation cardiaque après IDM ou de la proportion de patients effectivement hospitalisés en SSR⁶⁻⁸, mais aucune n'a porté sur une base populationnelle nationale.

Les objectifs de la présente étude sont d'estimer, au niveau national, la proportion de patients hospitalisés en SSR dans les suites d'un IDM hospitalisé en court séjour, de décrire la finalité de ces séjours et d'étudier les disparités démographiques et géographiques, ainsi que les caractéristiques de prise en charge initiale associées à la fréquence de la réadaptation cardiaque en post-IDM.

Méthodes

L'étude concerne les IDM hospitalisés au premier semestre 2011. Deux sources de données ont été utilisées : la base des résumés de sortie anonymes (RSA) des hospitalisations en court séjour (Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie, dit « PMSI-MCO ») et celle des résumés d'hospitalisation en soins de suite et de réadaptation (« PMSI-SSR »).

Hospitalisations en service de court séjour

Dans un premier temps, une base de RSA avec diagnostic principal (DP) d'IDM a été constituée

à partir de la base nationale 2011 du PMSI-MCO. Ont été inclus, les patients domiciliés en France métropolitaine ou dans un département d'outre-mer (DOM), à l'exception de Mayotte, et hospitalisés au premier semestre 2011 pour IDM. Les codes de la Classification internationale des maladies dixième révision (CIM-10) sélectionnés étaient les suivants :

- I21 : infarctus aigu du myocarde ;
- I22 : infarctus du myocarde à répétition ;
- I23 : certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde (hémopéricarde, communication interventriculaire, rupture de la paroi cardiaque sans hémopéricarde, rupture des cordages tendineux, rupture du muscle papillaire, thrombose intracavitaires, tous ces événements survenant comme complication récente d'un infarctus du myocarde).

Le code I21 représentait la quasi-totalité des séjours (99,1%).

L'unité de compte considérée pour le court séjour était l'hospitalisation complète avec nuitée ; les séjours de moins de 2 jours avec mode de sortie par mutation ou transfert, considérés comme des facteurs de redondance, ont été exclus. Seul le premier RSA de chaque patient a été conservé pour constituer une base de patients (29 746). Les patients ayant une anomalie dans leur numéro d'anonymisation (272, soit 0,9%) et ceux décédés lors du premier séjour MCO (2 257, soit 7,6%) ont été exclus, puisque non susceptibles d'être repérés dans les bases du PMSI-SSR dans les suites de l'IDM.

La catégorie des établissements de court séjour a été recueillie dans le répertoire Finess (Fichier national des établissements sanitaires et sociaux) produit par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère chargé de la Santé. L'hospitalisation en réanimation, soins intensifs ou surveillance continue a été définie à partir des codes d'unité médicale correspondants (codes 01, 13, 02, 18, 03, 14). L'index de comorbidités de Charlson (score prédictif de pronostic défavorable) a été construit à partir des diagnostics associés, selon l'algorithme développé et validé – à partir de données hospitalières – par Quan en 2005, mais pondéré selon la révision publiée en 2011^{9,10} ; l'insuffisance cardiaque congestive a été exclue de l'index et traitée comme une variable distincte.

Hospitalisations en soins de suite et de réadaptation (SSR) après infarctus du myocarde (IDM)

Les séjours SSR des patients inclus ont été recherchés dans la base nationale 2011 des synthèses par séjour du PMSI-SSR grâce à l'identifiant anonyme de chaînage ; les données décrivant ces séjours ont ensuite été récupérées dans la base des résumés hebdomadaires de séjours. Les délais entre le séjour « MCO » et le séjour « SSR » ont été calculés par différence entre les variables quantifiant anonymement les dates de début d'hospitalisation. Les séjours

SSR consécutifs au MCO et débutés dans un délai maximal de 180 jours après l'hospitalisation index, ont été considérés compatibles avec le « post-IDM ».

La finalité principale de prise en charge en première semaine SSR (« en intention de traiter »), exhaustive et codée en CIM-10, a été caractérisée selon deux catégories : la « réadaptation cardiaque » (code Z50.0), qui nécessite la présence d'un cardiologue et représentait 72,2% des patients en SSR, et les autres finalités (essentiellement les codes Z50.1 « autres thérapies physiques », soit 7,0% ; Z50.8 « soins impliquant d'autres moyens de rééducation », soit 2,2% ; Z51.88 « autres formes précisées de soins médicaux non classés ailleurs », soit 9,1% ; Z54.0 « convalescence après intervention chirurgicale », soit 1,3% ; et Z54.8 « convalescence après un autre traitement », soit 3,4%). Une correction a ensuite été apportée à ce classement : la liste des établissements SSR ayant des patients avec un code de finalité Z50.0 a été comparée, d'une part, avec celle des services de réadaptation cardiaque établie par le Groupe exercice réadaptation sport (GERS) de la Société française de cardiologie et, d'autre part, avec les réponses relatives à l'autorisation de réadaptation cardiaque fournies par ces établissements dans l'enquête 2011 de la Statistique annuelle des établissements de santé (SAE)¹¹. Parmi les 6 411 patients ayant une finalité principale de prise en charge codée Z50.0, 3,7% (236) ont été reclassés dans le groupe « finalités autres » car l'établissement SSR n'avait ni signalé une autorisation de réadaptation cardiaque dans la SAE 2011, ni ne figurait sur la liste du GERS. Ces patients reclassés étaient plus âgés que les non-reclassés (74,6 ans vs. 58,6 ans ; $p < 10^{-3}$). Enfin, une variable cumulant la durée de séjours en SSR a été calculée sur l'année calendaire.

Analyses statistiques

Les tests statistiques utilisés pour les analyses bivariées étaient le Chi2 pour l'étude des associations entre variables qualitatives, et le test de Student pour les comparaisons de moyennes entre hommes et femmes. Pour l'étude des disparités régionales, c'est la région de domiciliation des patients qui a été prise en compte, après exclusion de la Guyane en raison du petit nombre de patients hospitalisés pour IDM (N=10 en MCO). Des taux régionaux standardisés sur l'âge ont été calculés par la méthode directe, en utilisant la population nationale hospitalisée pour IDM et non décédée en MCO comme population de standardisation. Les différences entre hommes et femmes ont été étudiées dans chaque région par des régressions logistiques ajustées sur l'âge et les comorbidités. Enfin, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour étudier les facteurs associés aux hospitalisations pour réadaptation cardiaque (âge, sexe, insuffisance cardiaque, index de Charlson, filière initiale de prise en charge et région de domicile) ; les patients provenant des hôpitaux interarmées (HIA) et des hôpitaux locaux (HL) ont été exclus de cette analyse multivariée en raison d'effectifs faibles (39 patients pour les HIA et 12 pour les HL). Les

analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® Enterprise guide, version 4.3.

Résultats

Niveau national

Près d'un tiers des patients hospitalisés pour IDM au premier semestre 2011 (et non décédés lors du séjour MCO) a été hospitalisé en SSR dans les six mois (tableau 1) : en première semaine, 22,7% des séjours SSR avaient pour « finalité principale de prise en charge » la réadaptation cardiaque, et 10,0% avaient une finalité « autre ».

En réadaptation cardiaque, l'âge moyen des patients était de 58,6 ans ; la proportion de patients âgés de 75 ans ou plus n'était que de 11,7%, alors qu'ils représentaient un peu plus du tiers de l'ensemble des patients hospitalisés pour IDM en court séjour (36,6%). La proportion de patients en réadaptation cardiaque diminuait avec l'âge, de 40,6% entre 18 et 45 ans à 2,3% pour les 85 ans ou plus. Globalement, cette proportion était 2 fois plus élevée pour les hommes que pour les femmes (tous âges confondus : 26,9% vs. 13,5%), la différence étant moins marquée après standardisation sur l'âge (23,9% pour les hommes, IC95%:[23,3-24,4], vs. 18,8% pour les femmes, IC95%:[17,8-19,8]). Il y avait, en outre, une association significative avec le type d'établissement et le service de prise en charge initiale, se traduisant par une plus grande fréquence de réadaptation cardiaque pour les patients provenant des centres hospitaliers universitaires/régionaux (28,3%) et pour ceux qui avaient été hospitalisés dans une unité de soins intensifs, de réanimation ou de surveillance continue (25,1%).

Les patients avec IDM hospitalisés en SSR pour une autre finalité avaient des caractéristiques inverses. Leur âge moyen s'élevait à 79,7 ans. Ces hospitalisations étaient plus fréquentes pour les femmes que pour les hommes (globalement 18,6% vs. 6,1%), pour les plus âgés (29,3% pour les 85 ans ou plus) et en cas d'index initial de comorbidités supérieur ou égal à 2.

La proximité de l'établissement SSR, le mode d'hospitalisation et sa durée variaient selon la finalité de prise en charge (tableau 2). Ainsi, l'établissement était situé dans la région de résidence pour 91,1% des patients en réadaptation cardiaque, et dans le même département pour 70,6% d'entre eux, contre respectivement 94,8% et 83,7% pour les autres finalités. Le mode d'hospitalisation était l'hospitalisation complète pour 50,4% des patients en réadaptation cardiaque, l'hospitalisation de jour pour 43,2%, et des séances pour 6,4%. Ces proportions étaient respectivement égales à 41,8%, 49,8% et 8,4% lorsque la réadaptation cardiaque était réalisée dans un établissement situé dans le département de domicile, vs. 70,9%, 27,6% et 1,4% dans le cas contraire ($p < 10^{-3}$; données non présentées). Par contre, la quasi-totalité des patients en SSR pour une autre finalité étaient en hospitalisation complète (97,5%). Enfin, la durée moyenne des séjours en SSR cumulée sur l'année

Tableau 1

Patients hospitalisés en soins de suite et de réadaptation (SSR) après hospitalisation pour infarctus du myocarde non léthal, France, 2011

Patients hospitalisés en SSR dans les 6 mois	Finalité « rééducation des cardiaques »				Autres finalités				Ensemble des patients hospitalisés en SSR après IDM				Nombre de patients hospitalisés en court séjour pour IDM sans anomalie de chaînage et non décédés en court séjour (premier semestre 2011)		
	Hommes	Femmes	p [§]	Global	Hommes	Femmes	p [§]	Global	Hommes	Femmes	p [§]	Global	Hommes	Femmes	Global
N	5 031	1 144		6 175	1 133	1 576		2 709	6 164	2 720		8 884	18 724	8 493	27 217
Pourcentage	26,9	13,5	***	22,7	6,1	18,6	***	10,0	32,9	32,0	ns	32,6			
Âge															
Âge moyen (ans)	57,7	62,6	***	58,6	76,1	82,4	***	79,7	61,1	74,0	***	65,0			
18-44 ans (%)	42,5	32,3	***	40,6	1,0	2,7	*	1,3	43,5	35,0	**	41,9	1 513	337	1 850
45-64 ans (%)	35,4	28,6	***	34,2	2,4	3,4	*	2,5	37,7	32,0	***	36,7	8 541	1 805	10 346
65-74 ans (%)	24,8	18,0	***	23,0	5,4	9,9	***	6,6	30,3	27,9	ns	29,6	3 698	1 359	5 057
75-84 ans (%)	11,3	8,5	***	10,1	10,9	23,1	***	16,2	22,2	31,6	***	26,3	3 585	2 748	6 333
≥85 ans (%)	3,0	1,9	*	2,3	23,5	32,9	***	29,3	26,5	34,7	***	31,6	1 386	2 243	3 629
Comorbidités^{§§}															
Insuffisance cardiaque congestive (%)	25,8	12,1	***	20,6	10,3	25,8	***	16,2	36,1	37,9	ns	36,8	4 478	2 757	7 235
Index de Charlson															
Charlson : 0,1 (%)	28,0	14,7	***	24,0	5,3	17,6	***	9,0	33,3	32,3	ns	33,0	17 595	7 609	25 204
Charlson : 2-3 (%)	9,8	3,0	***	6,7	17,1	26,4	***	21,4	27,0	29,4	ns	28,1	957	806	1 763
Charlson : ≥4 (%)	9,3	2,6	ns	7,2	16,9	29,5	*	20,8	26,2	32,1	ns	28,0	172	78	250
Selon la prise en charge initiale (court séjour)															
Catégorie d'établissement															
Centres hospitaliers régionaux (%)	32,4	18,3	***	28,3	5,2	17,1	***	8,7	37,7	35,4	0,05	37,0	5 978	2 493	8 471
Centres hospitaliers publics (%)	24,0	10,5	***	19,4	7,1	20,3	***	11,6	31,0	30,9	ns	31,0	7 590	3 957	11 547
Établissements privés participant au service public ^{§§§} (%)	26,7	12,0	***	21,7	7,7	17,5	***	11,0	34,4	29,6	ns	32,8	532	274	806
Autres établissements privés (%)	24,9	13,8	***	21,9	5,2	16,7	***	8,3	30,0	30,5	ns	30,2	4 503	1 698	6 201
Service d'hospitalisation															
Soins intensifs, surveillance continue ou réanimation (%)	28,9	15,7	***	25,1	5,4	17,2	***	8,9	34,3	33,0	*	33,9	16 365	6 722	23 087
Autres (%)	12,8	4,9	***	9,4	10,3	23,5	***	16,0	23,1	28,4	***	25,4	2 359	1 771	4 130

Sources : bases nationales PMSI-MCO et PMSI-SSR 2011 (Atih).

Champ : PMSI-MCO, patients ayant eu au moins une hospitalisation « complète » pour IDM au premier semestre 2011, sans anomalie de chaînage et non décédés ; PMSI-SSR, patients hospitalisés en SSR après IDM.

§ Comparaison hommes-femmes - ns : non significatif ; *p<0,05 ; **p<10⁻² ; ***p<10⁻³.

§§ L'index de comorbidités de Charlson a été construit à partir des diagnostics associés, selon l'algorithme développé par Quan (2005) mais scoré selon la révision publiée en 2011. L'insuffisance cardiaque congestive a été exclue de l'index et traitée comme une variable distincte.

§§§ Ainsi que les Centres de lutte contre le cancer.

Note de lecture : les pourcentages doivent être lus horizontalement. Exemple : la proportion de patients hospitalisés en SSR après IDM non léthal était égale à 32,6 % (32,9 % pour les hommes et 32,0 % pour les femmes), cette proportion était égale à 41,9 % pour les 18-44 ans.

calendaire était de 21,4 jours dans le premier cas et de 40,7 jours dans le second.

Disparités régionales de la réadaptation cardiaque après IDM

Les disparités régionales étaient marquées. Les proportions régionales de patients hospitalisés en

SSR pour réadaptation cardiaque variaient de 10,8% à 38,8% (figure 1a). Après standardisation sur l'âge, l'écart entre valeurs extrêmes était similaire, avec un minimum à 10,1% en Champagne-Ardenne et un maximum à 36,6% dans la région Centre (figure 1b). Les taux standardisés régionaux étaient diminués d'au moins 20% par rapport au taux national à la Réunion

Tableau 2

Caractéristiques de la prise en charge en soins de suite et de réadaptation (SSR) après hospitalisation pour infarctus du myocarde non létaL, France, 2011

	Finalité «rééducation des cardiaques»				Autres finalités				Ensemble des patients hospitalisés en SSR après IDM			
	Hommes	Femmes	p [§]	Global	Hommes	Femmes	p [§]	Global	Hommes	Femmes	p [§]	Global
N	5 031	1 144		6 175	1133	1 576		2 709	6 164	2 720		8 884
Type d'hospitalisation	%	%	***	%	%	%	***	%	%	***	%	
Hospitalisation complète	48,6	58,4		50,4	95,6	98,8		97,5	57,2	81,8		64,7
Hospitalisation de jour	45,0	35,3		43,2	2,7	1,0		1,7	37,3	15,4		30,6
Séances	6,4	6,3		6,4	1,7	0,2		0,8	5,5	2,8		4,7
Lieu d'hospitalisation SSR												
Dans la région de domicile	91,0	91,4	ns	91,1	93,5	95,7	*	94,8	91,5	93,9	***	92,2
Dans le département de domicile	70,1	72,6	ns	70,6	81,8	85,1	*	83,7	72,3	79,8	***	74,6
Délai d'hospitalisation SSR												
Délai moyen (jours)	35,7	35,9	ns	35,8	37,4	30,1	***	33,2	36,0	32,6	***	35,0
Durée cumulée de séjour en SSR												
Durée cumulée moyenne (jours)	21,1	22,6	***	21,4	40,0	41,3	ns	40,7	24,5	33,4	***	27,3

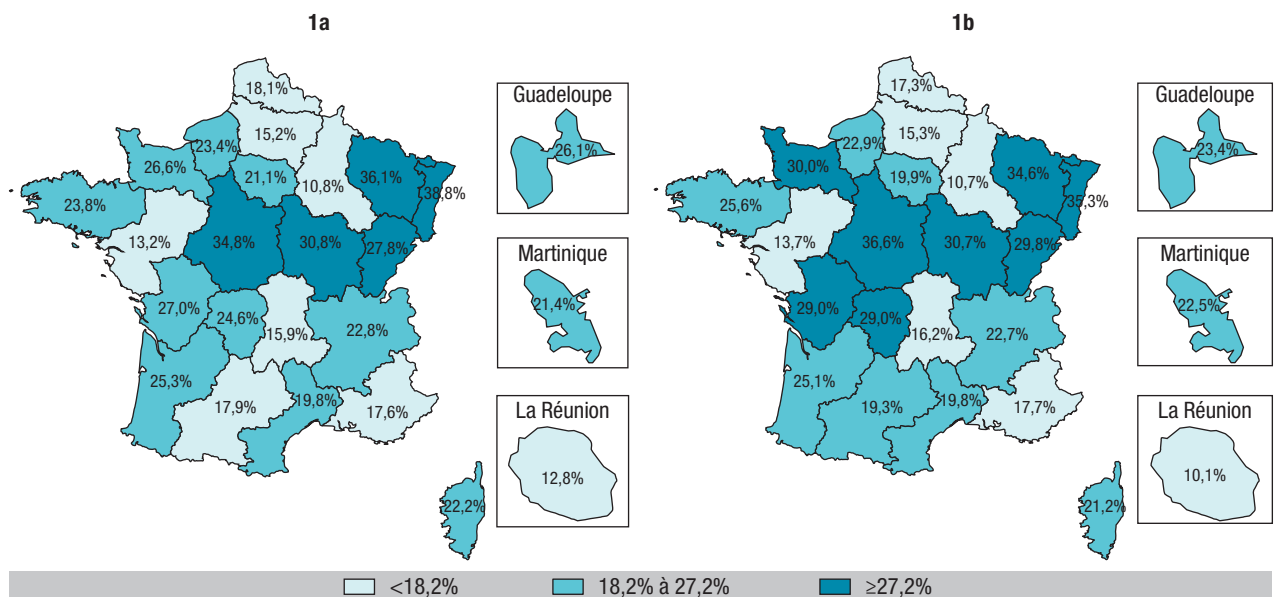
Sources : bases nationales PMSI-MCO et PMSI-SSR 2011 (Atih).

Champ : PMSI-MCO, patients ayant eu au moins une hospitalisation «complète» pour IDM au premier semestre 2011, sans anomalie de chaînage et non décédés ; PMSI-SSR, patients hospitalisés en SSR après IDM.

§ Comparaison hommes-femmes - ns : non significatif ; *p<0,05 ; **p<10⁻² ; ***p< 10⁻³

Figure 1a et 1b

Proportions de patients hospitalisés pour réadaptation cardiaque après infarctus du myocarde selon la région de domicile (pourcentages bruts et standardisés), France, 2011



et dans les régions Champagne-Ardenne, Pays de la Loire, Picardie, Auvergne, Nord-Pas-de-Calais et Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca). Par ailleurs, on notait une variabilité régionale de la proportion des patients âgés de 75 ans ou plus parmi les patients en réadaptation cardiaque, avec des valeurs régionales oscillant entre 5,3% et 24,3% en métropole (et entre 2,5% et 33,3% dans les DOM ; données non présentées).

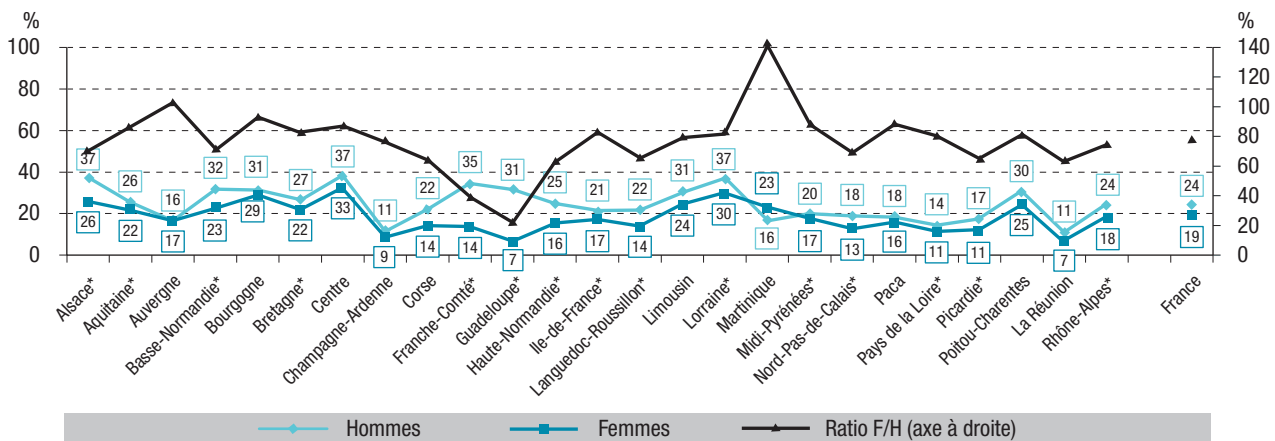
Les disparités régionales étaient importantes pour chaque sexe (figure 2). Les taux standardisés sur l'âge variaient de 10,8% à 37,4% pour les hommes et de 6,6% à 32,6% pour les femmes. Les taux

standardisés féminins étaient inférieurs aux taux masculins dans toutes les régions, à l'exception de l'Auvergne et de la Martinique. Dans plus de la moitié des régions, l'odds ratio (OR) ajusté sur l'âge et les comorbidités était significativement inférieur à 1 pour les femmes.

L'analyse multivariée montrait un effet indépendant du sexe et de l'âge, avec une réduction de l'OR pour les femmes, ainsi que pour les patients plus âgés (tableau 3). Il y avait également un effet significatif des comorbidités, avec une augmentation de l'OR en cas d'insuffisance cardiaque congestive, mais une réduction en cas de valeur élevée de l'index de Charlson.

Figure 2

Hospitalisations pour réadaptation cardiaque post-infarctus du myocarde dans les régions (pourcentages standardisés par sexe et ratio des taux standardisés par genre), France, 2011



Notes de lecture :

- l'échelle de gauche correspond aux taux standardisés par sexe et l'échelle de droite à leur ratio (féminin/masculin).
- les astérisques signalent les régions pour lesquelles les OR ajustés sur l'âge et les comorbidités sont significativement différents de 1.

L'effet de la filière initiale était également confirmé, avec un OR significativement diminué pour les patients qui n'avaient pas été hospitalisés dans une unité de soins intensifs, réanimation ou surveillance continue en court séjour, et pour ceux qui provenaient des centres hospitaliers généraux ou encore du secteur privé lucratif. Enfin, l'analyse multivariée confirmait les disparités régionales : comparativement aux patients de Rhône-Alpes, l'OR était significativement inférieur à 1 dans les régions Champagne-Ardenne (0,38), la Réunion (0,40), Pays de la Loire (0,50), Picardie (0,59), Auvergne (0,64), Paca (0,73), Midi-Pyrénées (0,76), Nord-Pas-de-Calais (0,77), Île-de-France (0,77) et Languedoc-Roussillon (0,81).

Discussion

Différentes études ont montré le bénéfice – et l'innocuité – de la réadaptation cardiaque après IDM sur la mortalité toutes causes, la mortalité cardiaque, ainsi que sur la qualité de vie et la reprise de l'activité professionnelle¹²⁻¹⁴. Ces observations ont conduit les sociétés savantes à recommander la réadaptation cardiaque en centre spécialisé après IDM et ce, jusqu'à récemment, avec discussion de l'intérêt d'une approche en ambulatoire^{3,4,15}.

Un constat fréquent est celui d'un recours insuffisant à la réadaptation cardiaque^{16,8}. La présente étude permet d'estimer à 32,6% la proportion de patients hospitalisés en SSR dans les six mois suivant un infarctus du myocarde en 2011 en France, et à 22,7%, celle des patients effectivement hospitalisés pour réadaptation cardiaque. Cette dernière estimation est plus faible que celle de l'Enquête FAST-MI 2010 (*French Registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction*) réalisée dans 213 services de soins intensifs cardiologiques (avec toutefois une surreprésentation des centres hospitaliers régionaux ou universitaires) ; dans cette enquête, la réadaptation cardiaque était

programmée à la sortie de l'hôpital pour 36% des patients (26% des patients avec IDM sans sus-décalage de ST et 44% de ceux avec sus-décalage de ST). Cette enquête montrait en outre une augmentation notable de cette prescription depuis 2005 (21,8%)^{7,17}.

L'étude européenne Euroaspire III a estimé l'écart entre les fréquences de prescription et de réalisation effective de la réadaptation cardiaque dans 22 pays européens en 2006-2007⁸ : globalement, il y avait eu une prescription de réadaptation cardiaque pour 41,2% des patients avec IDM (d'âge inférieur ou égal à 80 ans), mais une participation effective pour 32,6% (vs. 28,8% pour la classe d'âge équivalente en France). Les auteurs avaient en outre observé une variabilité des pratiques entre pays.

Notre étude montre des disparités géographiques de la réadaptation cardiaque, avec des taux régionaux variant entre 10,1% et 36,6%. L'étude réalisée dans trois départements français en 2006 avait également observé des différences géographiques notables, avec une fréquence de prescription plus élevée dans le Bas-Rhin, comparativement à la Haute-Garonne et à Lille, et minimale à Lille². Cette hétérogénéité pourrait être liée à la variabilité des pratiques, ainsi que des lits ou places en SSR cardiologique dans les régions.

L'âge et le sexe sont associés à la réadaptation cardiaque, avec des taux plus faibles pour les femmes et pour les patients âgés. D'autres facteurs sont également rapportés : les procédures réalisées à phase aiguë, avec une prescription de réadaptation plus fréquente après pontage coronarien, ainsi que des facteurs économiques et sociaux (niveau de remboursement, revenus, niveau de diplôme, difficultés sociales)^{8,18,19}. La distance entre le domicile et le centre peut également avoir un impact défavorable, ainsi que certains obstacles cités par les patients, tels le manque de moyens de transport, le manque de temps, l'existence d'autres problèmes de santé, la confiance en ses propres ressources pour faire face à

Tableau 3

Facteurs associés à la réadaptation cardiaque après infarctus du myocarde hospitalisé (analyse multivariée), France, 2011

	OR ajustés	Intervalles de confiance (95 %)	p
Sexe			p<10 ⁻³
Hommes (réf.)	1		
Femmes	0,70	0,65 - 0,76	
Âge			p<10 ⁻³
<45 ans	1,30	1,17 - 1,45	
45-64 ans (réf.)	1,00		
65-74 ans	0,58	0,54 - 0,63	
75-84 ans	0,23	0,21 - 0,26	
≥85 ans	0,06	0,05 - 0,07	
Service MCO			p<10 ⁻³
SI, réa ou SC (réf.)	1,00		
ni SI, ni réa ni SC	0,44	0,39 - 0,49	
Catégorie d'établissement MCO			p<10 ⁻³
CHR / CHRU (réf.)	1,00		
PSPH	1,02	0,84 - 1,25	
Privé lucratif	0,84	0,77 - 0,91	
CH	0,80	0,74 - 0,86	
Comorbidités[§]			
Insuffisance cardiaque congestive[§]			p<10 ⁻³
Non	1,00		
Oui	1,23	1,14 - 1,33	
Index de Charlson[§]			p<10 ⁻³
Charlson : 0 , 1 (réf.)	1,00		
Charlson : 2-3	0,38	0,31 - 0,46	
Charlson : ≥4	0,28	0,17 - 0,46	
Région de résidence			p<10 ⁻³
Alsace	2,04	1,67 - 2,48	
Aquitaine	1,20	1,02 - 1,42	
Auvergne	0,64	0,50 - 0,83	
Basse-Normandie	1,67	1,35 - 2,06	
Bourgogne	1,66	1,39 - 1,97	
Bretagne	1,20	1,01 - 1,41	
Centre	2,21	1,87 - 2,60	
Champagne-Ardenne	0,38	0,30 - 0,50	
Corse	1,25	0,82 - 1,89	
Franche-Comté	1,48	1,21 - 1,81	
Guadeloupe	0,94	0,57 - 1,54	
Haute-Normandie	1,19	0,95 - 1,48	
Ile-de-France	0,77	0,67 - 0,88	
Languedoc-Roussillon	0,81	0,68 - 0,98	
Limousin	1,35	1,07 - 1,71	
Lorraine	1,83	1,55 - 2,15	
Martinique	0,77	0,40 - 1,47	
Midi-Pyrénées	0,76	0,64 - 0,90	
Nord-Pas-de-Calais	0,77	0,65 - 0,91	
Paca	0,73	0,62 - 0,85	
Pays de la Loire	0,50	0,41 - 0,61	
Picardie	0,59	0,48 - 0,74	
Poitou-Charentes	1,54	1,28 - 1,87	
La Réunion	0,40	0,28 - 0,57	
Rhône-Alpes (réf.)	1,00		

[§] L'index de comorbidités de Charlson a été construit à partir des diagnostics associés, selon l'algorithme développé par Quan (2005), mais scoré selon la révision publiée en 2011. L'insuffisance cardiaque congestive a été exclue de l'index global et traitée comme variable distincte.

Sources : bases nationales PMSI-MCO et PMSI-SSR 2011 (Atih).

Champ : PMSI-MCO, tous patients ayant eu au moins une hospitalisation « complète » pour IDM au premier semestre 2011, sans anomalie de chaînage et non décédés ; PMSI-SSR, patients hospitalisés en SSR pour réadaptation cardiaque après IDM.

la maladie, ou encore une compréhension insuffisante de la gravité de la maladie^{20,21}.

Limites

Plusieurs limites doivent être soulignées. En premier lieu, l'étude ne couvre que la réadaptation cardiaque hospitalière, qui est le cadre général recommandé par les sociétés savantes, du moins jusqu'en 2012. En outre, elle ne concerne que le secteur SSR. À cet égard, la recherche de séances de réadaptation cardiaque (DP=Z500) dans le secteur court séjour (PMSI-MCO) ne modifie que très peu les valeurs nationales estimées à partir du PMSI-SSR (+0,3%), la différence étant due à quelques établissements, avec un impact sur les taux de réadaptation cardiaque des régions correspondantes prédominant dans la région Aquitaine (+3,9%) et limité dans les régions Lorraine (+1,1%), Nord-Pas-de-Calais (+0,9%) et Rhône-Alpes (+0,7%).

En second lieu, l'étude ne prend pas en compte les patients décédés au cours des six mois suivant la fin de l'hospitalisation index, dont la proportion a été estimée à 5,5% en 2006²². Dans l'hypothèse où ce pourcentage n'affecterait que le dénominateur, l'estimation des patients en réadaptation cardiaque serait alors augmentée de +1,3%, soit 24,0%. Une autre cause de sous-estimation pourrait provenir d'un manque d'exhaustivité des données ou du chaînage. Si la qualité du codage des variables permettant le chaînage des patients est actuellement très satisfaisante en MCO et en SSR²³ et si l'exhaustivité du PMSI-MCO est quasi complète, estimée à plus de 99% par la Drees, celle du PMSI-SSR était encore insuffisante en 2011, de l'ordre de 96% selon l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (Atih).

Surtout, l'étude repose sur la qualité de codage des infarctus du myocarde en MCO. Une étude de validation avait estimé à 79% la valeur prédictive positive (VPP) du PMSI 2003 au regard des données des trois registres populationnels des cardiopathies ischémiques (registres Monica)²⁴. Mais il est possible que cette valeur sous-estime la valeur réelle de la VPP, compte tenu des conditions de l'enquête, sans retour systématique au dossier pour près de la moitié des cas catalogués comme des faux positifs par les registres (en particulier, pour les cas hospitalisés à distance de la zone de résidence). De plus, il est probable que la VPP se soit améliorée après 2003 du fait des contrôles du PMSI-MCO réalisés par l'assurance maladie dans le cadre de la tarification à l'activité.

Enfin, la qualité des données du PMSI-SSR n'a été que peu étudiée depuis sa mise en place en 1998. Il est de ce fait possible que la qualité du codage ne soit pas optimale. Notons toutefois que l'étude repose sur le codage de la réadaptation cardiaque comme finalité principale de prise en charge, *a priori* dans des centres spécialisés autorisés. De plus, les établissements ont été vérifiés sur deux listes différentes et les cas hospitalisés dans des établissements sans service de SSR cardiovasculaire autorisé ont été exclus du groupe « rééducation cardiaque » et recodés dans le groupe des « autres finalités ».

Conclusion

En France, un peu moins du quart des personnes hospitalisées pour IDM en court séjour a eu une prise en charge hospitalière pour réadaptation cardiaque au cours des six mois suivants. L'étude met en évidence des disparités régionales importantes. De plus, l'âge et le sexe féminin étaient associés à une moindre probabilité de réadaptation cardiaque. Ces résultats plaident pour une réflexion sur les moyens d'assurer une meilleure couverture de la réadaptation cardiaque dans le pays (offre de soins et/ou alternatives), ainsi qu'une plus grande équité entre régions, sexes et classes d'âge. ■

Références

- [1] De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;(41):459-65. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11070
- [2] Ducimetière P, Haas B, Ruidavets JB, Montaye M, Wagner A, Ferrières J, *et al.* Fréquence et mortalité à 28 jours des divers épisodes d'insuffisance coronaire aiguë dans trois régions françaises en 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(40-41):419-22. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10103
- [3] Pavy B, Iliou MC, Vergès-Patois B, Brion R, Monpère C, Carré F, *et al.*; Exercice, Rehabilitation Sport Group (GERS) ; French Society of Cardiology. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(5):309-28.
- [4] Steg G, James SK, Atar D, Badano L, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA, *et al.* Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
- [5] Décrets N°2008-376 « relatif aux conditions d'implantation de l'activité SSR » et n°2008-377 du 17 avril 2008 « relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de suite et de réadaptation », complétés par la circulaire DHOS/O1/2008/305 du 3 octobre 2008.
- [6] Ruidavets JB, Montaye M, Bingham A, Wagner A, Dallongeville J, Ducimetière P, *et al.* Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance coronaire aiguë inaugurale dans trois régions françaises en 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(40-41):426-31. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10116
- [7] Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, *et al.* French Registry on acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. *FAST-MI 2010. Heart.* 2012;98:699-705.
- [8] Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D; EUROASPIRE III Study Group. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5):817-26.
- [9] Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, *et al.* Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-9.
- [10] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, *et al.* Updating et validating the Charlson Comorbidity Index and Score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;176(6):676-82.

- [11] Ministère chargé de la Santé et des Solidarités, Drees. Statistique annuelle des établissements de santé (SAE). Données administratives. [Internet]. http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2011/
- [12] Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD001800.
- [13] Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162(4):571-84.
- [14] Iliou MC, Pavy B, Martinez J, Corone S, Meurin P, Tuppin P, on behalf of CRS investigators and GERS (Groupe Exercice Réadaptation, Sport) from the French Society of Cardiology. Exercise training is safe after coronary stenting: a prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Sep 20.
- [15] Kwan G, Balady GJ. Cardiac Rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. *Circulation.* 2012;125:e369-73.
- [16] Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, *et al.* Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2010;17(4):410-8.
- [17] Iliou MC, André R, Vedrenne G, Douard H, Zeller M, Furber A, *et al.* Cardiac rehabilitation and long-term outcome after myocardial infarction. Real-world data from the French FAST-MI 2005 Registry: Abstract 17133. American Heart Association 2012 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium, 3-7 November 2012. *Circulation.* 2012;126(S21):Abstract 17133.
- [18] van Engen-Verheul M, de Vries H, Kemps H, Kraaijenhagen R, de Keiser N, Peek N. Cardiac rehabilitation uptake and its determinants in the Netherlands. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):349-56.
- [19] Cortés O, Arthur HM. Determinants of referral to cardiac rehabilitation programs in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Am Heart J.* 2006;151:249-56.
- [20] De Vos C, Li X, Van Vlaenderen I, Saka O, Dendale P, Eysen M, *et al.* Participating or not in a cardiac rehabilitation programme: factors influencing a patient's decision. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):341-8.
- [21] Marzolini S, Brooks D, Oh IP. Sex differences in completion of a 12-month cardiac rehabilitation programme: an analysis of 5922 women and men. *Eur J Prev Cardiol.* 2008;1(6):698-703.
- [22] Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, Weill A, Ricordeau P, *et al.* Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:363-75.
- [23] Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (Atih). Aide à l'utilisation des informations de chaînage. 2011. [Internet]. <http://www.atih.sante.fr/?id=0009700001FF>
- [24] De Peretti C, Bonaldi C. Étalonnage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde. Année 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 24 p. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=250

Citer cet article

De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S, *et al.* Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(5):84-92.

ÉVOLUTION DES RÉSISTANCES DU GONOCOQUE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE DE 2001 À 2012 // TRENDS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *NEISSERIA GONORRHOEAE* IN FRANCE, FROM 2001 TO 2012

Guy La Ruche¹ (g.laruche@invs.sante.fr), Agathe Goubard², Béatrice Berçot³, Emmanuelle Cambau³, Caroline Semaille¹, Patrice Sednaoui²

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Institut Alfred Fournier, Centre national de référence des gonocoques, Paris, France

³ Laboratoire de bactériologie, virologie et hygiène, Groupe hospitalier Saint-Louis – Lariboisière – Fernand-Widal, AP-HP, Centre national de référence associé des gonocoques, Paris, France

Soumis le 13.08.2013 // Date of submission: 08.13.2013

Résumé // Abstract

Contexte – Depuis la fin des années 1990, une recrudescence mondiale des gonococcies et une augmentation des résistances aux antibiotiques ont été constatées. Les multirésistances pourraient aboutir à une impasse thérapeutique. Cet article décrit l'évolution des résistances du gonocoque aux antibiotiques en France sur une période de 12 années (2001-2012) ainsi que les facteurs associés à la baisse de sensibilité aux céphalosporines.

Méthode – La surveillance des infections à gonocoque est réalisée grâce au réseau Rénago de laboratoires volontaires qui collectent des données épidémiologiques. Les souches sont adressées au Centre national de référence qui détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour six antibiotiques.

Résultats – Entre 2001 et 2012, le nombre de gonococcies a régulièrement augmenté. La sensibilité de 8 649 souches a été étudiée pendant cette période. La proportion de souches résistantes a fluctué autour de 13% pour la pénicilline, a augmenté jusqu'à 56% en 2012 pour la tétracycline et a augmenté et est restée élevée autour de 42% pour la ciprofloxacine. La proportion de souches résistantes pour le céfixime (CMI >0,125 mg/L) a quadruplé entre 2011 (0,7%) et 2012 (3,0% ; $p < 0,001$). Seules 2 souches sur 8 649 avaient une CMI de la ceftriaxone >0,125 mg/L, toutes deux en 2010. La baisse de sensibilité pour les céphalosporines augmente avec l'âge des patients et est plus fréquente pour les souches pharyngées.

Conclusion – L'augmentation des résistances au céfixime pourrait témoigner d'une application insuffisante de la recommandation nationale d'utiliser la ceftriaxone en première intention dans le traitement probabiliste des urétrites et cervicites. Une surveillance renforcée des souches pharyngées est proposée.

Background – Since the late 1990s, a global resurgence of gonorrhoea and an increased resistance to antibiotics has been observed. Multidrug resistance may lead to untreatable gonococcal infections. This article describes the trends of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in France over a 12 year period (2001-2012), as well as the factors associated with decreased susceptibility to cephalosporins.

Method – The monitoring of gonococcal infections is achieved through a network of voluntary laboratories that collects epidemiological data (Rénago). The strains were sent to the National Reference Laboratory for determining the minimum inhibitory concentration (MIC) for six antibiotics.

Results – Between 2001 and 2012, the number of gonorrhoea infections increased steadily. The susceptibility of 8,649 strains was studied during this period. The proportion of resistant strains fluctuated around 13% for penicillin. It increased up to 56% in 2012 for tetracycline. It increased and remained high at around 42% for ciprofloxacin. The proportion of resistant strains for cefixime (MIC >0.125 mg/L) increased fourfold between 2011 (0.7%) and 2012 (3.0%, $p < 0.001$). Only two of the 8,649 strains had a MIC of ceftriaxone >0.125 mg/L, both in 2010. The decreased susceptibility to cephalosporins increased with patients' age and was more common for pharyngeal strains.

Conclusion – The increased resistance to cefixime could indicate a lack of implementation of the national recommendation to use ceftriaxone as first line in the probabilistic treatment of urethritis and cervicitis. Enhanced surveillance of pharyngeal strains is proposed.

Mots-clés : Gonococcie, Résistance, Céphalosporines, Surveillance épidémiologique

// **Keywords** : Gonorrhoea, Resistance, Cephalosporins, Epidemiological surveillance

Introduction

La gonococcie est une infection sexuellement transmissible (IST) habituellement responsable d'infections génitales non compliquées. Cependant, elle peut parfois occasionner des complications sévères (salpingites, orchi-épididymites, septicémies)^{1,2} et elle accroît le risque de contamination par le VIH². L'incidence de la gonococcie, du fait de sa très courte incubation (généralement 2 à 5 jours) et d'une symptomatologie bruyante chez l'homme, représente un indicateur très sensible du relâchement des comportements et un signal d'alerte précoce par rapport au risque accru d'infection par le VIH².

À la suite des campagnes de prévention du sida dans les années 1980 et au début des années 1990, le nombre de nouveaux cas de gonococcie avait chuté dans plusieurs pays d'Europe de l'Ouest³, y compris en France⁴. Cette baisse s'expliquait par une diminution des comportements sexuels à risque⁵. L'arrivée des multithérapies antirétrovirales au milieu des années 1990 s'est accompagnée d'une résurgence des comportements sexuels à risque dans la population générale, et plus particulièrement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), et d'une recrudescence des cas de gonococcie en Europe de l'Ouest^{4,5} et aux États-Unis⁶.

En France, la surveillance épidémiologique des gonococcies repose sur deux réseaux sentinelles volontaires constitués, pour l'un, de cliniciens (réseau RésIST) et pour l'autre, de laboratoires (réseau Rénago : réseau national des gonocoques)^{7,8}. À travers ces deux réseaux, on observe une augmentation des gonococcies depuis le début de la décennie 2000, chez l'homme comme chez la femme⁸. Le réseau RésIST permet en outre de constater que cette augmentation existe quelle que soit l'orientation sexuelle^{7,8}.

Parallèlement à cette recrudescence, de nombreux pays ont rapporté, à la fin des années 1990 et au début des années 2000, des taux croissants de résistance du gonocoque à la ciprofloxacine^{2,9}, une fluoroquinolone qui était alors le traitement oral « minute » de première intention de la gonococcie urogénitale non compliquée. Les céphalosporines de troisième génération (C3G) en dose unique, céfixime oral et ceftriaxone injectable, ont dès lors représenté les traitements de première intention¹⁰, ce qui a été la recommandation en France fin 2005¹¹. L'apparition de résistances cliniques et biologiques aux C3G, principalement au céfixime, mais aussi plus récemment à la ceftriaxone, pourrait aboutir à moyen terme à une impasse thérapeutique^{2,10}. La surveillance de la sensibilité du gonocoque est donc primordiale.

Dans ce contexte préoccupant, l'objectif de cette étude était de décrire l'évolution en France, entre 2001 et 2012, de la sensibilité des souches de gonocoques aux antibiotiques ainsi que les facteurs associés à la résistance aux C3G.

Méthodes

Les laboratoires du réseau Rénago, privés dans plus de deux tiers des cas et hospitaliers dans moins

d'un tiers des cas, sont répartis sur l'ensemble de la France métropolitaine. Ce réseau permet de surveiller la résistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques. Les laboratoires participent volontairement et envoient leurs souches isolées par culture à l'Institut Alfred Fournier à Paris, Centre national de référence des gonocoques (CNR). Un cas de gonococcie est défini par une culture positive ou un test de biologie moléculaire (test d'amplification des acides nucléiques, TAAN) positif. Une fiche épidémiologique anonyme, complétée par le biologiste, collecte pour chaque patient les informations suivantes : sexe, âge, date de prélèvement, site anatomique de prélèvement, caractère symptomatique ou non de l'infection, existence d'IST associées, pays probable de contamination, notion de partenaire infecté, lieu de consultation et type de médecin prescripteur, type de laboratoire et département (tableau 1). Ces informations sont centralisées et analysées par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

En raison du nombre trop important de souches reçues par le CNR et de limitations budgétaires, l'InVS et le CNR ont décidé de réduire de moitié le nombre de laboratoires envoyant leurs souches au CNR à partir de janvier 2012, en conservant une répartition géographique homogène des laboratoires poursuivant cette surveillance microbiologique. D'autres critères ont été retenus, comme l'utilisation effective par les laboratoires des résultats de l'antibiogramme effectué par le CNR et les *desiderata* des laboratoires lors d'une enquête effectuée auprès de l'ensemble du réseau Rénago (données non publiées). La collecte des données épidémiologiques a continué pour l'ensemble des laboratoires du réseau.

Le CNR détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour six antibiotiques (pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, spectinomycine, ceftriaxone et, depuis 2008, céfixime) au moyen de bandelettes E-test, un changement d'E-test ayant eu lieu en mai 2011. Ces antibiotiques ont été par le passé ou sont actuellement recommandés pour le traitement des gonococcies¹⁰. La présence de β -lactamase est détectée à l'aide des galeries d'identification Api NH et, en cas de doute, par un test de céphalosporine chromogène. Les critères de définition des résistances utilisés (tableau 2) sont ceux de l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), mis à jour en 2013¹². Pour les C3G, il n'existe pas de seuil défini pour la résistance ; par simplification de langage, les souches ayant une CMI >0,125 mg/L pour le céfixime ou la ceftriaxone sont qualifiées de « résistantes » dans cet article. Une souche a été considérée multirésistante si elle était résistante à la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine et au céfixime.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata[®] version 11.0. Les proportions ont été comparées avec le test de Fisher et les moyennes avec le test de Kruskal-Wallis, avec un seuil de significativité de 5%. Les facteurs associés à la baisse de sensibilité des C3G chez les patients d'au moins 15 ans ont été déterminés par des analyses

Tableau 1

Caractéristiques des cas de gonococcie^a, réseau Rénago, France, 2001-2012

Variables	2001-2009		2010		2011		2012		Total 2001-2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	6 407	100,0	1 807	100,0	2 211	100,0	2 961	100,0	13 386	100,0
Sexe										
Hommes	5 552	86,7	1 506	83,3	1 718	77,7	2 034	68,7	10 810	80,8
Femmes	846	13,2	299	16,6	493	22,3	922	31,1	2 560	19,1
Non renseigné	9	0,1	2	0,1	0	0	5	0,2	16	0,1
Âge										
0-14 ans	12	0,2	8	0,4	5	0,2	21	0,7	46	0,3
15-24 ans	1 838	28,7	673	37,2	916	41,4	1 382	46,7	4 809	35,9
25-34 ans	2 323	36,3	598	33,1	687	31,1	898	30,3	4 506	33,7
35-44 ans	1 318	20,6	305	16,9	318	14,4	345	11,7	2 286	17,1
45 ans et plus	688	10,7	180	10,0	228	10,3	252	8,5	1 348	10,1
Non renseigné	228	3,6	43	2,4	57	2,6	63	2,1	391	2,9
Site anatomique										
Urètre ou urines	4 905	76,6	1 394	77,1	1 598	72,3	1 962	66,3	9 859	73,7
Col ou vagin	745	11,6	278	15,4	459	20,8	835	28,2	2 317	17,3
Anus	588	9,2	98	5,4	105	4,7	77	2,6	868	6,5
Pharynx	35	0,6	8	0,4	23	1,0	33	1,1	99	0,7
Autres sites	112	1,7	24	1,3	25	1,1	33	1,1	194	1,4
Non renseigné	22	0,3	5	0,3	1	0,1	21	0,7	49	0,4
Lieu de consultation										
Secteur privé ou clinique	3 410	53,2	1 175	65,0	1 425	64,5	1 577	53,3	7 587	56,7
Hôpital	1 203	18,8	274	15,2	316	14,3	453	15,3	2 246	16,8
Ciddist/CDAG/CPEF ^b	831	13,0	321	17,8	398	18,0	751	25,4	2 301	17,2
Autres structures	0	0	9	0,5	47	2,1	90	3,0	146	1,1
Non renseigné	963	15,0	28	1,5	25	1,1	90	3,0	1 106	8,3
Médecin prescripteur										
Généraliste	3 660	57,1	1 260	69,7	1 458	65,9	1 805	60,0	8 183	61,1
Gynécologue	634	9,9	156	8,6	262	11,9	382	12,9	1 434	10,7
Dermato-vénérologue	860	13,4	100	5,5	86	3,9	168	5,7	1 214	9,1
Autres spécialités	877	13,7	256	14,2	320	14,5	378	12,8	1 831	13,7
Non renseigné	376	5,9	35	1,9	85	3,8	228	7,7	724	5,4
Type de laboratoire										
Privé	4 612	72,0	1 376	76,1	1 617	73,1	1 980	66,9	9 585	71,6
Hospitalier	1 610	25,1	352	19,5	500	22,6	794	26,8	3 256	24,3
Dispensaire	185	2,9	79	4,4	94	4,3	187	6,3	545	4,1
Localisation du laboratoire										
Région parisienne (01)	2 820	44,0	677	37,5	751	34,0	1 020	34,4	5 268	39,4
Interrégion Nord-ouest (02)	1 119	17,5	421	23,3	508	23,0	669	22,6	2 717	20,3
Interrégion Nord-est (03)	966	15,1	304	16,8	384	17,4	402	15,4	2 056	15,4
Interrégion Sud-est (04)	938	14,6	232	12,8	332	15,0	494	16,7	1 996	14,9
Interrégion Sud-ouest (05)	564	8,8	173	9,6	236	10,7	376	12,7	1 349	10,1

^a Les cas déclarés par les biologistes du réseau sont diagnostiqués par culture ou par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

^b Ciddist : Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST ; CDAG : Consultation de dépistage anonyme et gratuit ; CPEF : Centre de planification et d'éducation familiale.

uni- et multivariée en excluant les cas avec des valeurs manquantes. Le nombre de souches résistantes aux C3G étant trop limité pour de telles analyses, nous avons étudié les facteurs associés à un abaissement de sensibilité : CMI \geq 0,094 mg/L pour le céfixime et CMI \geq 0,032 mg/L pour la ceftriaxone, permettant

pour chacun des deux antibiotiques d'avoir au moins 6% de souches. En raison de la proportion élevée de données manquantes pour 4 variables (existence de symptômes, existence d'IST associées, lieu de contamination, notion de partenaire infecté), celles-ci ont exclusivement fait l'objet d'une analyse univariée.

Tableau 2

Évolution de la sensibilité des souches de gonocoque aux antibiotiques, réseau Rénago, France, 2001-2012

Antibiotiques	2001-2009		2010		2011 ^a		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pénicilline G								
Souches sensibles (CMI≤0,064 mg/L)	1 251	27,0	383	27,4	130	23,0	284	26,0
Sensibilité diminuée (0,064<CMI≤1 mg/L)	2 741	59,2	863	61,6	373	65,9	661	60,5
Résistance chromosomique de bas niveau (CMI>1 mg/L et β-lactamase négative)	161	3,5	46	3,3	11	1,9	52	4,8
Résistance plasmidique de haut niveau (β-lactamase positive)	477	10,3	108	7,7	52	9,2	96	8,8
Tétracycline								
Souches sensibles (CMI≤0,5 mg/L)	1 000	21,6	328	23,4	104	18,4	188	17,2
Sensibilité diminuée (0,5<CMI≤1 mg/L)	1 516	32,7	406	29,0	157	27,8	294	26,9
Résistance chromosomique de bas niveau (1<CMI<16 mg/L)	1 445	31,2	449	32,1	171	30,3	366	33,5
Résistance plasmidique de haut niveau (CMI≥16 mg/L)	670	14,5	217	15,5	132	23,4	245	22,4
Ciprofloxacine								
Souches sensibles (CMI≤0,032 mg/L)	2 831	61,1	814	58,1	861	56,6	664	60,8
Sensibilité diminuée (0,032<CMI≤0,064 mg/L)	19	0,4	2	0,1	7	0,5	1	0,1
Résistance de bas niveau (0,064<CMI<1 mg/L)	200	4,3	53	3,8	117	7,7	19	1,7
Résistance de haut niveau (CMI≥1 mg/L)	1 584	34,2	531	37,9	536	35,2	409	37,4
Spectinomycine								
Souches sensibles (CMI≤64 mg/L)	4 631	100,0	1 400	100,0	1 426	100,0	1 093	100,0
Céfixime^b								
Souches sensibles (CMI≤0,125 mg/L)	1 983	99,6	1 391	99,4	1 511	99,3	1 060	97,0
Souches résistantes (CMI>0,125 mg/L)	8	0,4	8	0,6	10	0,7	33	3,0
Ceftriaxone								
Souches sensibles (CMI≤0,125 mg/L)	4 631	100,0	1 398	99,9	1 521	100,0	1 093	100,0
Souches résistantes (CMI>0,125 mg/L)	0	0,0	2	0,1	0	0,0	0	0,0
Multirésistance^c								
Pas de multirésistance	1 989	99,9	1 396	99,8	563	99,8	1 075	98,4
Souches multirésistantes	1	0,1	3	0,2	1	0,2	18	1,6

CMI : Concentration minimale inhibitrice. Critères de définition des résistances de l'EUCAST 2013¹². La sensibilité aux antibiotiques est étudiée sur les cas de gonococcie diagnostiqués par culture.

^a En 2011, seules 37% des souches ont été testées pour la pénicilline G et la tétracycline pour des raisons de limitation budgétaire.

^b Céfixime testé à partir de 2008. Il n'y a pas de seuil officiel définissant la résistance au gonocoque pour les céphalosporines de troisième génération (C3G) mais le seuil de 0,125 mg/L est utilisé en pratique.

^c CMI >1 mg/L pour la pénicilline G ou β-lactamase positive, CMI >1 mg/L pour la tétracycline, CMI >0,064 mg/L pour la ciprofloxacine et CMI >0,125 mg/L pour le céfixime.

Pour les autres variables, seuls les résultats de l'analyse multivariée sont présentés ici, les odds ratio bruts étant proches des odds ratio ajustés.

Résultats

Évolution du nombre de gonococcies et de souches analysées

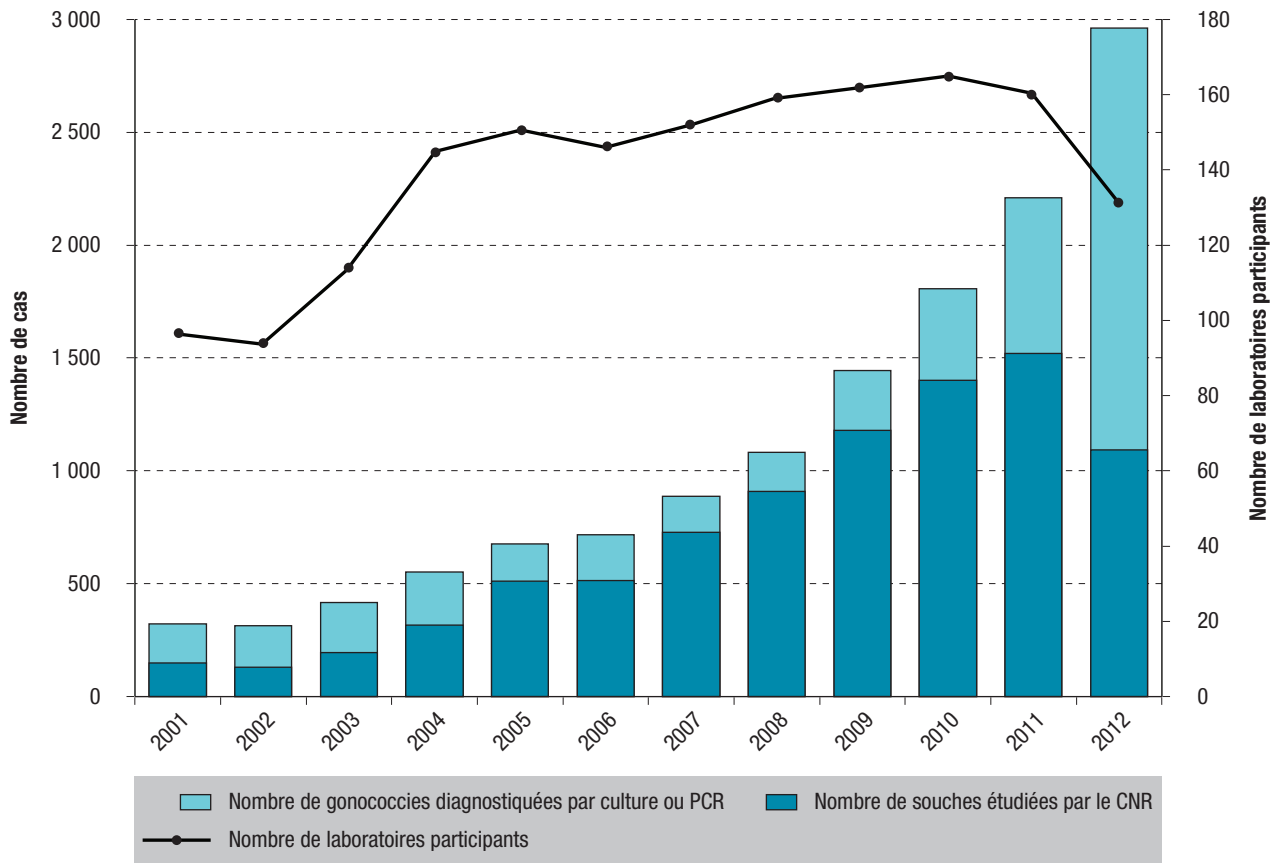
Entre 2001 et 2012, 13 386 cas de gonococcie ont été déclarés par les laboratoires du réseau, 11 920 ayant été diagnostiqués par culture. Parmi ces cas, 10 501 souches de gonocoques (88%) ont été envoyées au CNR, dont 8 649 (82% des souches envoyées) ont pu être remises en culture pour déterminer la sensibilité du gonocoque aux antibiotiques.

Ce taux de remise en culture des souches envoyées au CNR a été assez stable depuis 2005 (minimum : 82% en 2011, maximum : 87% en 2012).

La figure 1 montre l'accroissement du nombre de cas déclarés et du nombre de souches étudiées par le CNR entre 2001 et 2012. Pendant cette période, le nombre de laboratoires participant à la surveillance épidémiologique a fortement augmenté entre 2001 (n=97) et 2005 (n=151), est resté assez stable puis a diminué entre 2011 (n=161) et 2012 (n=132). Le nombre de souches dont la sensibilité aux antibiotiques a été étudiée par le CNR a décuplé entre 2001 et 2011, passant de 150 à 1 521. En 2012, avec un nombre de laboratoires participant à la surveillance microbiologique réduit de moitié, 1 093 souches ont été testées.

Figure 1

Nombre annuel de gonococcies déclarées et de souches testées par le CNR, réseau Rénago, France, 2001-2012



CNR : Centre national de référence des gonocoques. La sensibilité aux antibiotiques est étudiée sur les cas de gonococcie diagnostiqués par culture.
PCR : *Polymerase chain reaction*

On assiste ces dernières années à une montée en charge des diagnostics par TAAN. En effet, la détection par TAAN était intégrée au diagnostic biologique de la gonococcie dans seulement 3,9% des cas jusqu'en 2009, puis dans 13,1% en 2010, 25,1% en 2011 et 47,0% en 2012. La détection par TAAN était la méthode exclusive du diagnostic de gonococcie au sein du réseau Rénago pour respectivement 1,6%, 7,5%, 13,7% et 28,4% des patients de 2009 à 2012.

Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques sociodémographiques des cas de gonococcie déclarés sont indiquées dans le tableau 1. Il s'agissait très majoritairement d'hommes (81% sur l'ensemble de la période d'étude), mais la proportion de femmes a été en constante augmentation pour atteindre 31% des cas en 2012. La tranche d'âge 15-34 ans était la plus touchée, et en constante augmentation pour les deux sexes. L'âge médian était plus élevé chez les hommes (29 ans contre 22 ans chez les femmes sur l'ensemble de la période d'étude) et a diminué récemment chez les hommes (de 30 ans entre 2001 et 2009 à 26 ans en 2012), comme chez les femmes (de 24 ans entre 2001 et 2009 à 21 ans en 2012).

L'information sur l'existence de symptômes manquait dans 33% des cas ; lorsqu'elle était disponible, 98% des hommes et 73% des femmes présentaient des

symptômes. L'existence d'IST associées à la gonococcie était une information manquante pour 54% des cas. Lorsque cette information était disponible, 32% des hommes et 59% des femmes étaient infectés par une autre IST ; il s'agissait principalement d'une co-infection par *Chlamydia* (19% des hommes et 48% des femmes pour lesquels l'information sur les co-infections était disponible). Le pays probable de contamination était une information manquante pour 72% des cas. Lorsque cette information était disponible, la contamination avait eu lieu hors de France pour 7% des hommes et 3% des femmes. La notion de partenaire infecté n'était pratiquement jamais renseignée par les laboratoires (94% de valeurs manquantes).

Le site anatomique prélevé chez les hommes était principalement urétral ou urinaire (90%), beaucoup plus rarement anal (8% sur l'ensemble de la période d'étude, en diminution ces dernières années : 4% en 2012) ou pharyngé (1%). Chez les femmes, le prélèvement était principalement cervico-vaginal (90%), beaucoup plus rarement urétral ou urinaire (5%) ou anal (1%).

Les patients avaient consulté principalement dans le secteur privé en ville ou en clinique (67% des hommes et 41% des femmes pour lesquels l'information était disponible), plus rarement dans une structure spécialisée de type Centre d'information, de dépistage et

de diagnostic des IST (Ciddist), Consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) ou Centre de planification et d'éducation familiale (CPEF) (15% des hommes et 32% des femmes) ou dans le secteur hospitalier (17% des hommes et 25% des femmes). Le médecin prescripteur était le plus souvent un généraliste (71% des hommes et 39% des femmes pour lesquels l'information était disponible), un gynécologue (50% des femmes) ou un dermatovénérologue (11% des hommes et 3% des femmes).

Enfin, les prélèvements bactériologiques avaient été réalisés principalement dans des laboratoires privés de ville (74% des hommes et 62% des femmes), moins fréquemment dans un laboratoire hospitalier (22% des hommes et 34% des femmes) et rarement au sein d'un dispensaire (4% des hommes et des femmes). On entend par dispensaire une structure publique extrahospitalière qui dispose d'un plateau technique biologique (il s'agit en général d'un laboratoire départemental).

Évolution de la sensibilité des souches de gonocoque aux antibiotiques (tableau 2)

L'analyse a porté sur les 8 649 souches de gonocoque testées par le CNR. Les souches ont pu être remises en culture plus fréquemment pour les prélèvements effectués chez les hommes, et pour les prélèvements anaux par rapport aux autres sites anatomiques.

La majorité des souches présentait une sensibilité diminuée à la pénicilline G. La proportion de souches résistantes à la pénicilline a fluctué entre 10 et 21% (figure 2 ; 13% en moyenne) pendant la période d'étude (13,5% en 2012, intervalle de confiance (IC) à 95%:[11,6-15,7]), dont les trois-quarts sont des résistances plasmidiques de haut niveau (tableau 2).

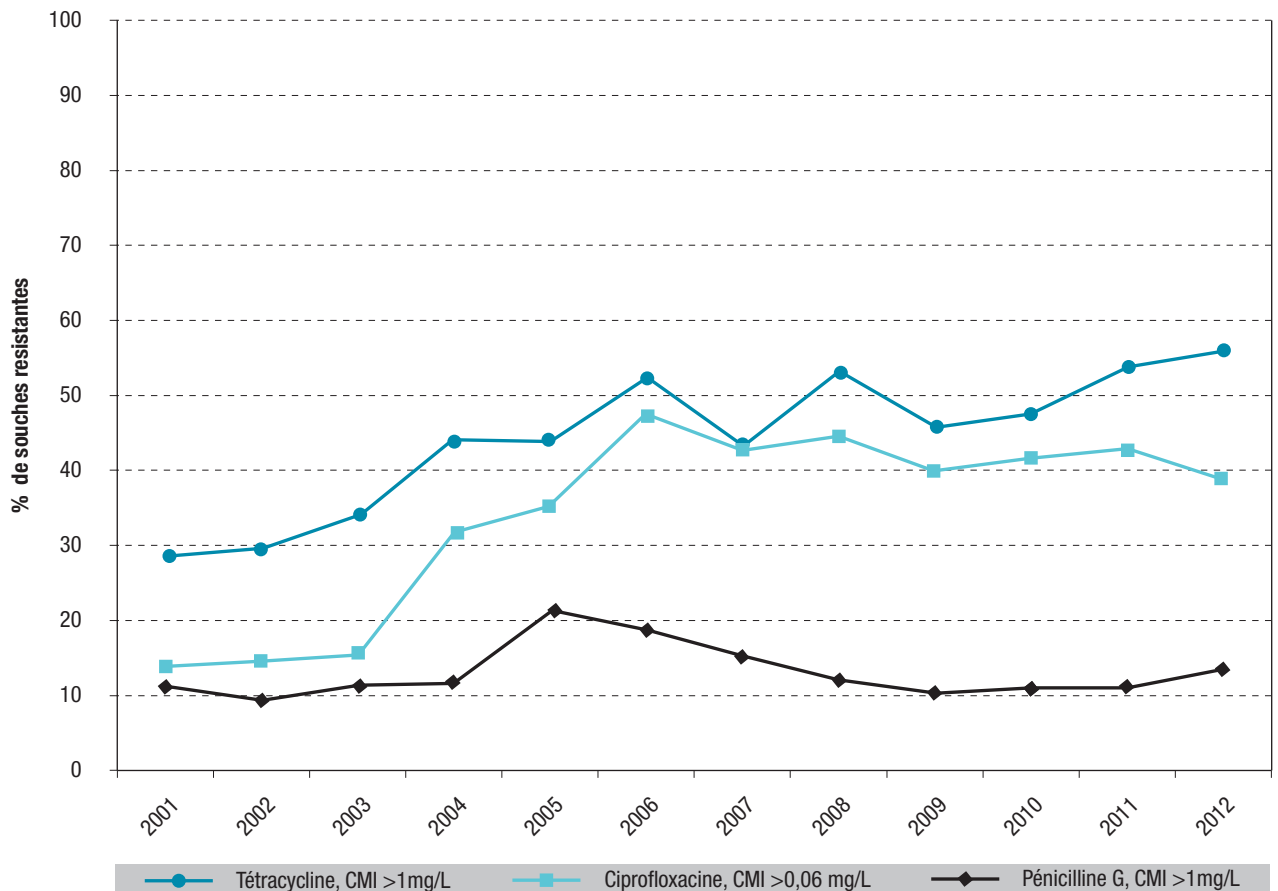
La proportion de souches résistantes à la tétracycline a augmenté, passant de 29% en 2001 à 56% en 2012 (figure 2). En 2012, 33% des souches (IC95%:[31-36]) avaient une résistance chromosomique de bas niveau et 22% (IC95%:[20-25]) une résistance plasmidique de haut niveau.

La proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine a fortement augmenté entre 2001 (14%, dont 6% de résistance de haut niveau) et 2006 (47%, dont 43% de résistance de haut niveau), puis est restée élevée autour de 42% (figure 2). En 2012, 1,7% (IC95%:[1,0-2,7]) des souches avaient une résistance de bas niveau et 37% (IC95%:[35-40]), une résistance de haut niveau.

Aucune souche résistante à la spectinomycine n'a été détectée pendant la période d'étude. Le changement d'E-test à partir de mai 2011 ne permet pas de comparer l'évolution de la distribution des CMI avant et après cette date pour cet antibiotique.

Figure 2

Évolution de la résistance des souches de gonocoque à la tétracycline, à la ciprofloxacine et à la pénicilline G, réseau Rénago, France, 2001-2012



CMI : Concentration minimale inhibitrice

Cependant, la CMI médiane entre 2001 et avril 2011 est restée relativement stable (6 à 8 mg/L). De même, la CMI médiane est restée stable entre mai 2011 et décembre 2012 (16 mg/L).

La proportion de souches résistantes au céfixime était inférieure à 1% jusqu'en 2011. Elle était de 0,7% en 2011 (IC95%:[0,3-1,2]) et a significativement augmenté à 3,0% en 2012 (IC95%:[2,1-4,2] ; p<0,001). Les valeurs hautes de CMI ($\geq 0,125$ mg/L) ont augmenté régulièrement entre 2008 et 2012 (figure 3).

En 2010, pour la première fois, 2 souches sur 1 400 (0,14%, IC95%:[0,02-0,57]) avaient une résistance à la ceftriaxone (il s'agissait dans les deux cas de prélèvement urétraux chez des hommes) mais aucune en 2011 et 2012. La tendance à la hausse des CMI entre 2008 et 2010 ne s'est pas poursuivie en 2011-2012 (figure 4).

Enfin, les souches multirésistantes étaient exceptionnelles entre 2001 et 2011 (5 sur 3 953, soit 0,1% ; IC95%:[0-0,3]), mais leur nombre a significativement augmenté en 2012 (18 sur 1 093, soit 1,6% ; IC95%:[1,0-2,6] ; p<0,001).

L'analyse restreinte aux seuls laboratoires qui ont poursuivi la surveillance microbiologique en 2012, aboutit à des résultats similaires quant à l'évolution de la sensibilité des souches aux antibiotiques de 2001 à 2012 (données non présentées).

Facteurs associés à la baisse de sensibilité des souches de gonocoque aux C3G chez les patients de 15 ans et plus

La baisse de sensibilité au céfixime (CMI $\geq 0,094$ mg/L) et à la ceftriaxone (CMI $\geq 0,032$ mg/L) était plus

fréquente en l'absence d'IST associées à la gonococcie, notamment en l'absence de co-infection par *Chlamydia* (p<0,01 pour les 2 antibiotiques, analyse univariée).

L'analyse multivariée (tableau 3) a été faite en reprenant les variables du tableau 1. La proportion de souches ayant une sensibilité abaissée pour le céfixime était en augmentation ces trois dernières années ; elle était 2,7 fois plus fréquente en 2012 que pour la période 2001-2009. Cette sensibilité abaissée augmentait avec l'âge des patients. Elle était près de 4 fois plus fréquente pour les souches pharyngées que pour les souches urétrales, y compris lorsque l'analyse a été restreinte aux seuls patients masculins (odds ratio ajusté 4,17 ; IC95%:[1,50-11,60] ; p=0,006). Enfin, la baisse de sensibilité au céfixime était plus fréquente dans l'interrégion Nord-est.

La proportion de souches ayant une sensibilité abaissée pour la ceftriaxone était en augmentation ces trois dernières années, et cette augmentation était particulièrement nette en 2010. En prenant 2010 comme année de référence, la proportion de souches avec une sensibilité abaissée à la ceftriaxone a significativement diminué en 2011-2012. Comme pour le céfixime, cette sensibilité abaissée augmentait avec l'âge des patients, était plus fréquente pour les souches pharyngées (y compris en restreignant l'analyse aux patients masculins : odds ratio ajusté 3,35 ; IC95%:[1,36-8,21] ; p=0,008) et était plus fréquente dans l'interrégion Nord-est.

L'analyse multivariée sur la période 2001-2012, restreinte aux seuls laboratoires qui ont poursuivi

Figure 3

Évolution de la distribution des valeurs hautes des concentrations minimales inhibitrices (CMI) du céfixime, réseau Rénago, France, 2008-2012

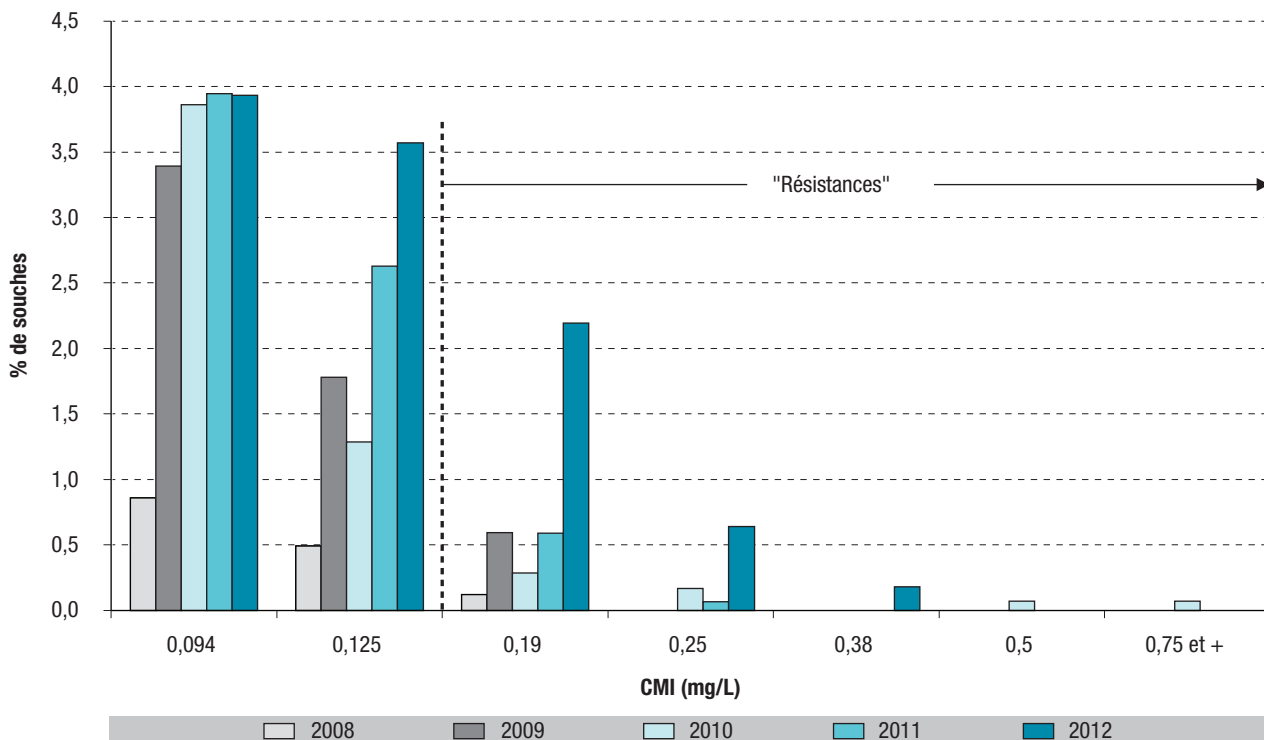
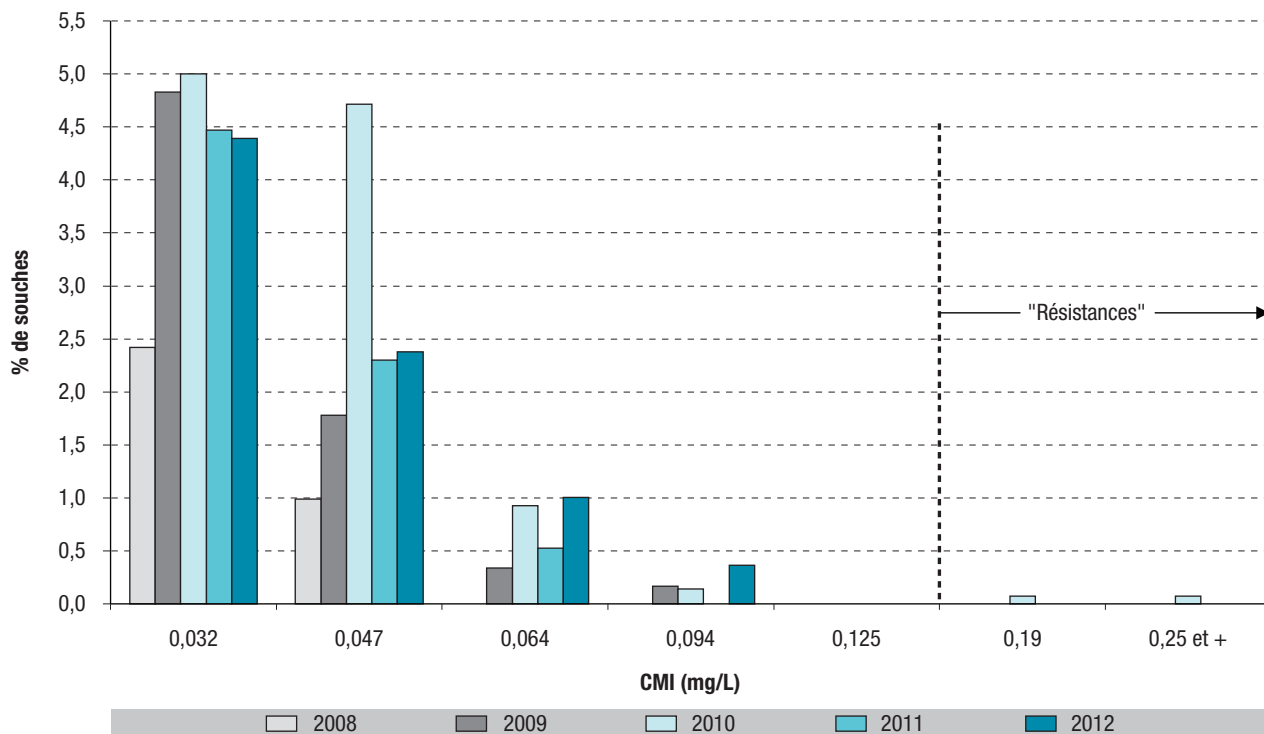


Figure 4

Évolution de la distribution des valeurs hautes des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftriaxone, réseau Rénago, France, 2008-2012



la surveillance microbiologique en 2012, aboutit à des résultats similaires (données non présentées).

Discussion

Au sein du réseau Rénago, on observe une augmentation du nombre de gonococcies déclarées au cours de la période 2001-2012. Plusieurs phénomènes intriqués contribuent à ce constat : l'accroissement réel des infections, la montée en charge de la détection par TAAN, l'augmentation du nombre de laboratoires participants et le mouvement croissant de regroupement des laboratoires. En dépit de cette évolution complexe, le réseau Rénago permet de suivre la résistance du gonocoque aux antibiotiques. Cette surveillance microbiologique paraît fiable car les modifications de fonctionnement du réseau n'ont *a priori* pas ou peu d'impact sur la proportion de souches résistantes. L'analyse restreinte aux laboratoires qui ont poursuivi la surveillance microbiologique en 2012 est un argument important allant dans ce sens.

La proportion de souches résistantes a fluctué autour de 13% pour la pénicilline G, a augmenté pendant toute la période d'étude jusqu'à 56% en 2012 pour la tétracycline, et a augmenté jusqu'en 2006 puis est restée élevée autour de 42% pour la ciprofloxacine. Ces trois familles d'antibiotiques ont un niveau de résistance qui ne permet pas de les utiliser en pratique courante pour le traitement des gonococcies. En effet, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le traitement de première intention doit guérir au moins 95% des patients et ne doit pas être utilisé lorsque plus de 5% des souches sont résistantes². La sensibilité du gonocoque à la

spectinomycine reste intacte ; cet antibiotique est de nouveau commercialisé en France mais les échecs thérapeutiques en cas de localisation pharyngée en font un traitement de deuxième intention, en cas de contre-indication aux β-lactamines¹³.

La proportion de souches résistantes au céfixime (CMI>0,125 mg/L) reste modérée, inférieure à 5%, mais elle a quadruplé entre 2011 et 2012. En outre, les valeurs hautes de CMI augmentent régulièrement ces dernières années (figure 3 et tableau 3). Parallèlement, seules 2 souches résistantes à la ceftriaxone ont été détectées, toutes deux en 2010, dont l'une était associée à un échec thérapeutique du céfixime chez un patient infecté en France¹⁴. Pour la ceftriaxone, les valeurs hautes des CMI n'ont pas augmenté ces deux dernières années. Ces données de surveillance, le caractère encore très exceptionnel des résistances à la ceftriaxone¹⁴⁻¹⁸ et les échecs thérapeutiques décrits avec le céfixime au Japon, au Canada et en Europe^{14,19-22}, confortent les recommandations de l'Agence française du médicament publiées en 2005¹¹ et réitérées en 2008¹³ d'utiliser la ceftriaxone (500 mg en une injection unique) en première intention, et de réserver le céfixime (400 mg en une prise orale unique) en cas de refus ou d'impossibilité de traitement parentéral.

Cependant, l'augmentation de la résistance du gonocoque au céfixime observée en France suggère que des cliniciens continueraient de prescrire ce médicament en première intention. Une enquête réalisée en 2008 auprès des médecins généralistes du Réseau Sentinelles® avait montré que seule une minorité de prescripteurs connaissait la recommandation faite en 2005 d'abandonner la ciprofloxacine au profit

Tableau 3

Facteurs associés à la baisse de sensibilité des souches de gonocoque aux céphalosporines chez les patients de 15 ans et plus, réseau Rénago, France, 2001-2012

Variables	Céfixime ^a CMI ≥0,094 mg/L			Ceftriaxone ^b CMI ≥0,032 mg/L		
	ORa	IC à 95%	p	ORa	IC à 95%	p
Années						
2001-2009	Réf.			Réf.		
2010	1,43	[1,03-1,99]	0,034	2,52	[2,00-3,18]	<0,001
2011	1,78	[1,31-2,43]	<0,001	1,54	[1,19-1,98]	0,001
2012	2,65	[1,94-3,62]	<0,001	1,66	[1,26-2,19]	<0,001
Sexe						
Hommes	Réf.			Réf.		
Femmes	1,73	[0,69-4,35]	0,24	1,49	[0,66-3,35]	0,34
Âge						
15-24 ans	Réf.			Réf.		
25-34 ans	1,41	[1,08-1,86]	0,013	1,28	[1,02-1,60]	0,036
35-44 ans	1,78	[1,30-2,45]	<0,001	1,55	[1,19-2,01]	0,001
45 ans et plus	1,97	[1,39-2,78]	<0,001	1,49	[1,10-2,02]	0,010
Site anatomique						
Urètre ou urines	Réf.			Réf.		
Col ou vagin	0,56	[0,21-1,47]	0,24	0,69	[0,29-1,61]	0,39
Anus	0,88	[0,51-1,52]	0,65	1,19	[0,81-1,73]	0,37
Pharynx	4,21	[1,62-10,91]	0,003	2,86	[1,17-6,99]	0,021
Autres sites	0,71	[0,22-2,28]	0,56	0,96	[0,41-2,26]	0,93
Lieu de consultation						
Secteur privé ou clinique	Réf.			Réf.		
Hôpital	0,55	[0,30-1,00]	0,052	1,13	[0,71-1,79]	0,60
Ciddist/CDAG/CPEF ^c	0,77	[0,48-1,23]	0,28	0,86	[0,60-1,25]	0,44
Autres structures	1,07	[0,32-3,58]	0,92	0,67	[0,16-2,85]	0,59
Médecin prescripteur						
Généraliste	Réf.			Réf.		
Gynécologue	1,18	[0,68-2,07]	0,55	1,38	[0,90-2,11]	0,14
Dermato-vénérologue	1,43	[0,83-2,47]	0,20	0,98	[0,61-1,57]	0,93
Autres spécialités	1,19	[0,76-1,84]	0,45	1,13	[0,79-1,61]	0,51
Type de laboratoire						
Privé	Réf.			Réf.		
Hospitalier	1,19	[0,71-1,94]	0,52	0,72	[0,48-1,08]	0,12
Dispensaire	1,24	[0,60-2,56]	0,56	0,98	[0,52-1,83]	0,94
Région du laboratoire						
Région parisienne (01)	Réf.			Réf.		
Interrégion Nord-ouest (02)	1,36	[0,98-1,90]	0,07	1,27	[0,97-1,67]	0,09
Interrégion Nord-est (03)	1,99	[1,45-2,73]	<0,001	2,23	[1,73-2,87]	<0,001
Interrégion Sud-est (04)	1,06	[0,72-1,56]	0,76	1,08	[0,78-1,49]	0,65
Interrégion Sud-ouest (05)	1,23	[0,81-1,85]	0,33	1,11	[0,78-1,60]	0,56

CMI : Concentration minimale inhibitrice ; ORa : odds ratio ajusté sur les autres variables du tableau ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; Réf. : groupe de référence. L'analyse multivariée inclut toutes les variables du tableau. Les résultats significatifs ($p < 0,05$) sont en gras. La sensibilité aux antibiotiques est étudiée sur les cas de gonococcie diagnostiqués par culture.

^a Céfixime testé à partir de 2008 ; CMI ≥0,094 mg/L pour 385 souches sur 6 004 (6,4%).

^b Ceftriaxone : CMI ≥0,032 mg/L pour 554 souches sur 8 645 (6,4%).

^c Ciddist : Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST ; CDAG : Consultation de dépistage anonyme et gratuit ;

CPEF : Centre de planification et d'éducation familiale.

des C3G²³. Par analogie, on peut supposer qu'en 2012 les médecins n'appliquaient pas suffisamment la recommandation réitérée en 2008¹³. Une nouvelle étude sur les prescriptions des médecins permettrait d'étayer cette hypothèse.

Les niveaux de résistance aux antibiotiques en France sont plus élevés que ceux retrouvés aux États-Unis en ce qui concerne la pénicilline G, la tétracycline et la ciprofloxacine, mais du même ordre de grandeur pour les C3G et les multirésistances²⁴. En revanche,

les niveaux de résistance en France sont du même ordre de grandeur que ceux de l'ensemble de l'Europe pour la pénicilline G et la ciprofloxacine mais moins élevés pour les C3G²⁵.

Nous ne disposons pas actuellement de données sur la sensibilité du gonocoque vis-à-vis de l'azithromycine. En France, cet antibiotique est utilisé à la dose de 1 g en prise orale unique, en association à la ceftriaxone, dans le traitement probabiliste des urétrites et cervicites pour une possible infection associée à *Chlamydia trachomatis*^{11,13}. Ailleurs, notamment aux États-Unis, l'azithromycine est recommandée en monothérapie pour les gonococcies en cas d'allergie aux C3G, à la dose de 2 g en une prise²⁶. Enfin, les recommandations européennes évoquent la possibilité d'utiliser la ceftriaxone à la dose de 1 g associée à l'azithromycine à la dose de 2 g en une prise, en cas de souche résistante aux C3G¹. Compte tenu de l'apparition de résistances à l'azithromycine observée dans certains pays^{24,27}, cet antibiotique est testé depuis 2013 au sein du réseau Rénago.

Notre étude montre que la proportion de souches ayant une baisse de sensibilité aux C3G augmente avec l'âge des patients, ce qui a déjà été observé pour d'autres antibiotiques (pénicilline et tétracycline) au Canada²⁷. La proportion plus faible de résistances en cas de co-infection par *Chlamydia* a également été retrouvée pour le céfixime au Royaume-Uni²⁸ et pour la ciprofloxacine à l'échelle de l'Europe²⁵, sans que la raison en soit clairement établie.

La proportion de souches ayant une sensibilité abaissée aux C3G ne diffère pas significativement selon le sexe. Les souches anales ne présentent pas de baisse de sensibilité plus fréquente par rapport aux autres localisations. En revanche, la proportion de souches pharyngées ayant une sensibilité abaissée aux C3G est 3 à 4 fois plus fréquente que pour les autres localisations. Ceci pourrait s'expliquer par le transfert de gènes de mutation associés à la baisse de sensibilité aux C3G à partir de *Neisseria* commensales du pharynx²⁹. Les gonococcies anales et pharyngées chez l'homme ont vraisemblablement été acquises, dans la plupart des cas, par transmission homosexuelle, bien que l'absence d'informations comportementales au sein du réseau Rénago ne nous permette pas d'être formels. Plusieurs études ont montré que les HSH sont susceptibles d'être infectés plus fréquemment ou plus précocement par des souches résistantes de gonocoque par rapport aux personnes hétérosexuelles^{24,28,30}, ce qui incite à une surveillance particulière de la sensibilité des germes chez les HSH. En l'absence de données comportementales, notre étude montre qu'une surveillance renforcée des souches pharyngées vis-à-vis des C3G est primordiale, alors que les souches anales et urétrales apportent des informations équivalentes.

Enfin, nous observons une plus forte proportion de baisse de sensibilité dans l'interrégion Nord-est. L'interprétation en est incertaine mais incite à rester vigilant sur cette région, tout en gardant une répartition géographique homogène du réseau des laboratoires sur l'ensemble du territoire.

La surveillance des résistances du gonocoque à travers le réseau Rénago comporte plusieurs limites. Les départements ultramarins ne sont pas encore impliqués dans cette surveillance. Par ailleurs, les laboratoires participant au réseau ne constituent pas un échantillon représentatif des laboratoires de métropole ; l'extrapolation des résultats nécessite donc des investigations complémentaires. Enfin, ce réseau ne collecte pas de données comportementales dans la mesure où les biologistes n'ont souvent pas accès à ces informations ; ceci explique aussi la fréquence des valeurs manquantes pour certaines variables.

L'émergence de résistances aux C3G est extrêmement préoccupante dans la mesure où elles représentent la dernière ligne de traitement, sans alternatives thérapeutiques actuellement crédibles²⁹. Ceci justifie à l'échelon collectif de poursuivre la surveillance microbiologique du gonocoque afin d'ajuster les recommandations thérapeutiques. Face à la montée en charge de la détection par TAAN, il est indispensable que les laboratoires d'analyses de biologie médicale continuent de réaliser des cultures pour adapter la prise en charge individuelle des patients, en attendant que soient développés et accessibles des tests moléculaires de sensibilité aux antibiotiques². Enfin, une surveillance des échecs thérapeutiques aux C3G est en cours d'établissement à l'échelon européen³¹. ■

Références

- [1] Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. European STI Guidelines Editorial Board. Copenhagen: Statens Serum Institute; 2012. 24 p. http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
- [2] Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Clin Infect Dis. 2005;41:S263-8.
- [3] Van der Heyden JH, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A. Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. European Study Group. Sex Transm Infect. 2000;76:110-6.
- [4] Herida M, Sednaoui P, Goulet V. Gonorrhoea surveillance system in France: 1986-2000. Sex Transm Dis. 2004;31:209-14.
- [5] Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? BMJ. 2002;324:1324-7.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Resurgent bacterial sexually transmitted disease among men who have sex with men - King County, Washington, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:773-7.
- [7] La Ruche G, Goulet V, Bouyssou A, Sednaoui P, De Barbeyrac B, Dupin N, et al. Épidémiologie actuelle des infections sexuellement transmissibles bactériennes en France. Presse Med. 2013;42:432-9.
- [8] Nguyen E, Bouyssou A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P, Gallay A, et les partenaires des réseaux Rénago et RésIST. Progression importante des infections à gonocoques en France : données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009. Bull Epidémiol Hebd. 2011;(26-28):301-4. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9575
- [9] Herida M, Desenclos JC, Martin IM, Goulet V, Laurent E, Sednaoui P. Increase of *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistance in France in 2001-2003. Sex Transm Dis. 2006;33:6-7.

- [10] Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1230:E19-28.
- [11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement antibiotique des urétrites et cervicites non compliquées. *Med Mal Infect*. 2006;36:27-35.
- [12] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. [Internet]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf
- [13] 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. 10 p. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf
- [14] Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1273-80.
- [15] Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, *et al*. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):148-9.
- [16] Y Chen M, Stevens K, Tideman R, Zaia A, Tomita T, Fairley CK, *et al*. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(6):1445-7.
- [17] Tapsall J, Read P, Carmody C, Bourne C, Ray S, Limnios A, *et al*. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):683-7.
- [18] Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, *et al*. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(8):1858-60.
- [19] Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, *et al*. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1275-7.
- [20] Allen VG, Mitterni L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, *et al*. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA*. 2013;309:163-70.
- [21] Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(47).pii:19721.
- [22] Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(43).pii:19998.
- [23] Falchi A, Lasserre A, Gallay A, Blanchon T, Sednaoui P, Lassau F, *et al*. A survey of primary care physician practices in antibiotic prescribing for the treatment of uncomplicated male gonococcal urethritis. *BMC Fam Pract*. 2011;12:35.
- [24] Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook EW 3rd, Holmes KH, Soge O, del Rio C, *et al*. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005-2010. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):321-8.
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013. 46 p. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-27-mar-2013.pdf>
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Grand Rounds: the growing threat of multidrug-resistant gonorrhoea. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(6):103-6.
- [27] Hottes TS, Lester RT, Hoang LM, McKay R, Imperial M, Gilbert M, *et al*. Cephalosporin and azithromycin susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* isolates by site of infection, British Columbia, 2006 to 2011. *Sex Transm Dis*. 2013;40(1):46-51.
- [28] Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, *et al*. GRASP collaborative group. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):762-8.
- [29] Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med*. 2012;366(6):485-7.
- [30] Goldstein E, Kirkcaldy RD, Reshef D, Berman S, Weinstock H, Sabeti P, *et al*. Factors related to increasing prevalence of resistance to ciprofloxacin and other antimicrobial drugs in *Neisseria gonorrhoeae*, United States. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(8):1290-7.
- [31] European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multi-drug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012. 23 p. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1206-ECDC-MDR-gonorrhoea-response-plan.pdf>

Citer cet article

La Ruche G, Goubard A, Berçot B, Cambau E, Semaille C, Sednaoui P. Évolution des résistances du gonocoque aux antibiotiques en France de 2001 à 2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(5):93-103.

Erratum // Erratum

Dans l'article : Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitaine

BEH n° 31 du 24 septembre 2013

Dans le résumé, dans la partie **Résultats**, 2^e phrase, il faut lire :

Dans la population étudiée, **18,8%** avaient un LDLc supérieur à 1,6 g/l et 12,5% ont déclaré un traitement hypolipémiant (statines : 9,6%).

Dans l'abstract, dans la partie **Results**, 2^e phrase, il faut lire :

The percentage of subjects with LDLc greater than 1.6 g/l was **18.8%** and that of subjects treated with lipid-lowering drugs was 12.5% (statins: 9.6%).

Erratum // Erratum

Dans l'article : Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques

BEH n° 1-2 du 7 janvier 2014

Deux erreurs se sont glissées dans les **Résultats**, section « **Gravité et pronostic de la maladie** » :

Dans le premier paragraphe, la dernière phrase doit être remplacée par : « **Sur 121 patients ayant présenté un purpura fulminans, 67 (55%) ont reçu un traitement antibiotique précoce par injection** ».

Dans le second paragraphe, dernière phrase, il faut lire : « Elle était de 5% pour les IIM B, 14% pour les IIM C, 7% pour les IIM W et **17% 8%** pour les IIM Y (p=0,006) ».