



***Neisseria gonorrhoeae* : mécanisme et épidémiologie de l'antibiorésistance, recommandations de traitement 2020**

Pr Béatrice Berçot

Webinar CNR des IST Bactériennes 28/09/2023

Université Paris Cité, INSERM-1137 IAME, Hôpital Saint Louis, APHP



Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution



Neisseria gonorrhoeae



- **Coccobacille à Gram négatif responsable IST**

- Homme : urétrites +++
- Femme : cervicites, endométrites, salpingites, périhépatites
- Arthrites, bactériémie, conjonctivites,

- **Augmentation des localisations extragénitales (anus, gorge)**

(80% chez HSH, hétérosexuels <5%)
asymptomatiques

Prévalence des infections à gonocoque



OMS : 82,4 million (2020) chez 15-49 ans

Région africaine et la Région du Pacifique occidental

taux d'incidence mondial : 19 (11-29) pour 1000 femmes et de 23 (10-43) pour 1000 hommes



Europe : 31,6 / 100 000 hab (2019)

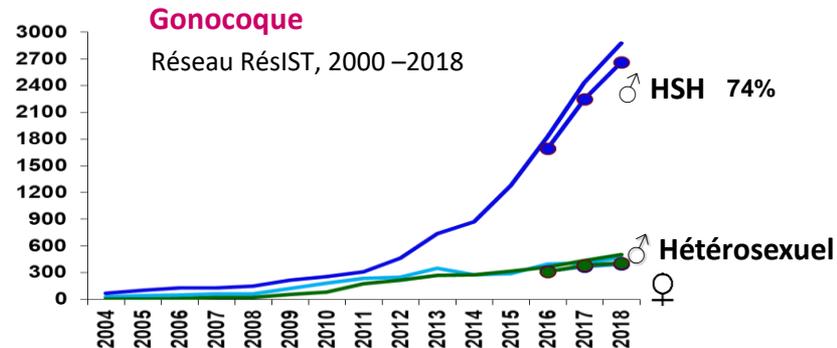
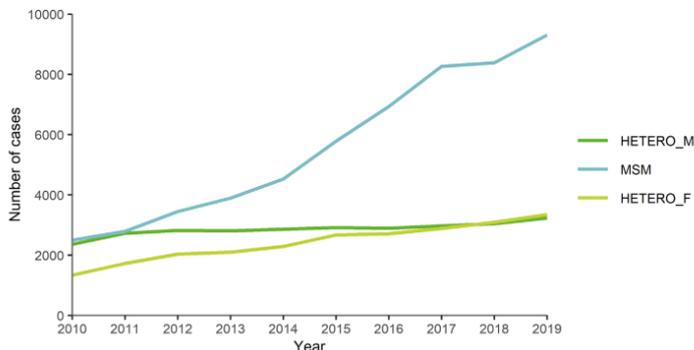
HSH 54%



France : HSH 74%

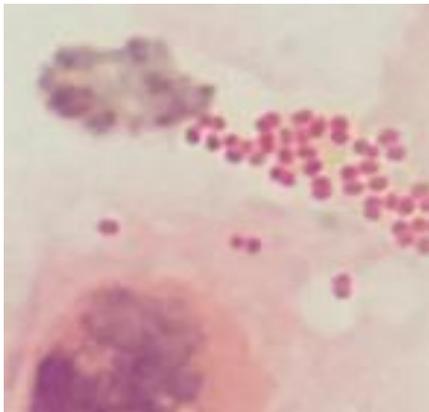
PrEPeurs : 35,4 / 100 personnes années (Ipergay)

Figure 5. Number of confirmed gonorrhoea cases by transmission category and year in EU/EEA countries reporting consistently, 2010–2019



Ndeikoundam Ngangro N *et al* Euro Surveill. 2019 Jan;24(5) ; Gonorrhoea, Annual Epidemiological Report for 2018 ;
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf> 25 May 2020;
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/multi-drug-resistant-gonorrhoea>.

Neisseria gonorrhoeae : diagnostic direct



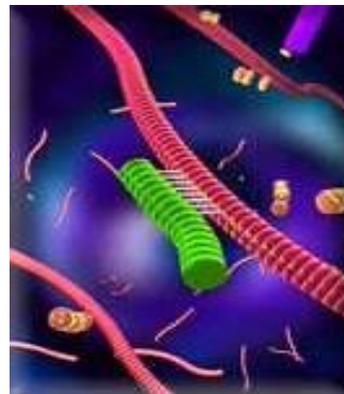
Examen direct

Rapide
Sensible (>90%) urétrites
Peu sensible pour les PV



Culture

> 2 jours
Peu sensible (50-70%)
Antibiogramme
Patients symptomatiques



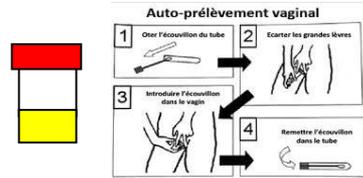
TAAN

Très sensible (>95%) et spécifique,
Sujets asymptomatiques, anal, oral
Screening site extragenitaux
CT/NG (nomenclature modifiée 8 juin 2018)

Tests immunologiques rapides peu sensibles, non recommandés Ss 20 à 70%.

Comment prélever ?

• Echantillons non invasifs++ pour TAAN



Urines 1er jet (hommes) Auto-prélèvement vaginal (femmes)
Gorge (possibilité autoprélèvement)
Anus (possibilité autoprélèvement)



• Echantillons culture

- Ecouvillons cervical, urétral, anal et pharyngé
- Milieux de transport Eswab Amies

SCREENING
ASYMPTOMATIQUES ET
SYMPTOMATIQUES

JO du 31 août 2019, un site (5301, B85), 2 sites (5202, B110) 3 sites (5203, B130)

Supériorité TAAN > culture

SYMPTOMATIQUES

NG et sensibilité aux antibiotiques

- Naturellement sensible aux β -lactamines, quinolones, cyclines, aminosides, macrolides, sulfamides,
- Nombreuses résistances acquises +++
- Surveillance : **NG-MDR** (recommandations OMS 2017)
- **Antibiogramme 2023 : détermination de CMI (E test)**

Liste standard	Liste complémentaire
Ceftriaxone	Céfixime
Azithromycine	Gentamicine
Ciprofloxacine	Ofloxacine
	Tétracycline (dépistage)



NG et sensibilité aux antibiotiques

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT	
Céfixime ¹	0,125	0,125		1. Les souches résistantes au céfixime ou à la ceftriaxone sont très rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Ceftriaxone ¹	0,125	0,125		
Azithromycine	Note ²	Note ²		2. Pour l'azithromycine, une CMI ≤ 1 mg/L (ECOFF) permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance.
Ciprofloxacine	0,03	0,06		
Ofloxacine	0,125	0,25		3. Pour la gentamicine, une CMI ≤ 16 mg/L (ECOFF) permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance.
Gentamicine (infections urogénitales et anales)	Note ³	Note ³		
Tétracycline (dépistage) ⁴	0,5	0,5		4. Les concentrations critiques n'ont pas encore été établies pour la doxycycline, mais si la CMI de la tétracycline est ≤ 0,5 mg/L, les souches peuvent être catégorisées sensibles à la doxycycline.

Disparition des breakpoints pour l'azithromycine selon les recommandations de l'EUCAST avec conservation d'un ECoff à 1mg/L. Les souches ayant une CMI strictement supérieure à 1 mg/L seront considérées résistantes, les valeurs inférieures restent sans interprétation.

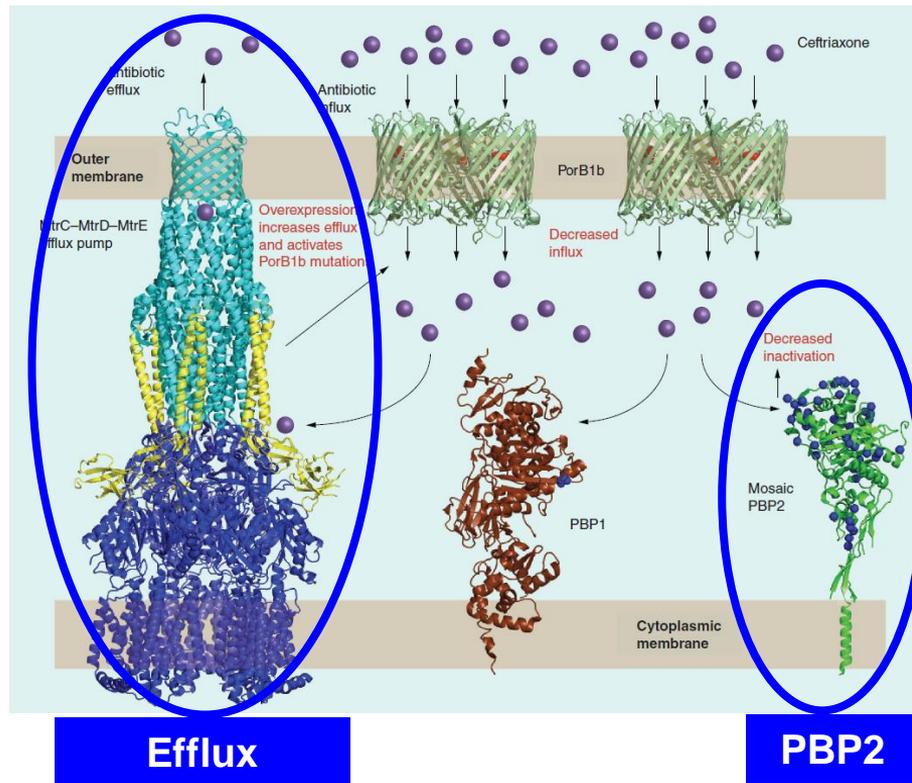
Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Résistance chromosomique aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

Mosaïcisme du gène *penA*

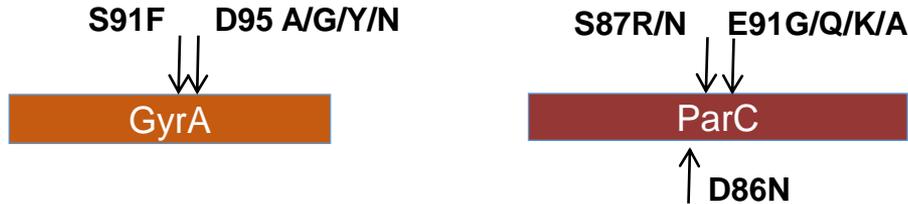
Altération de PBP2, cible létale pour les C3G

Hyperexpression de la pompe d'efflux MtrCDE



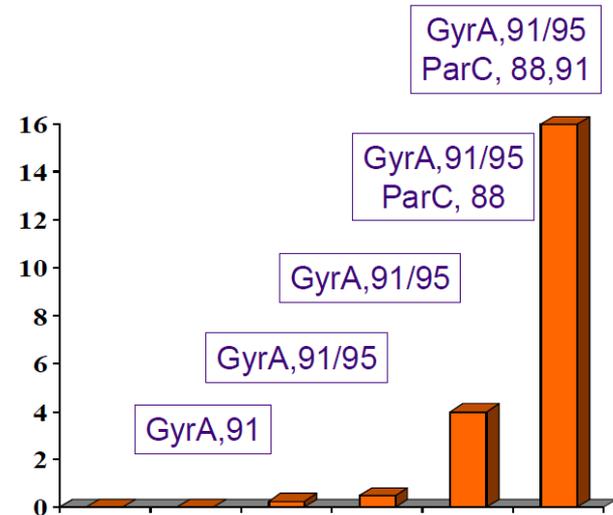
Résistance aux quinolones

Quinolones se fixent sur 2 enzymes indispensables réplication de l'ADN
ADN-gyrase & Topoisomérase IV : blocage de la synthèse de l'ADN



Résistance par altération site fixation QRDR

Résistance cumulative



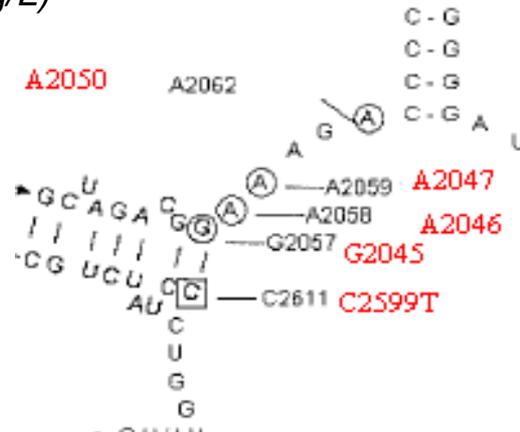
Résistance à l'azithromycine

Action : inhibe la synthèse des protéines par fixation sur SU 50 S (ARNr 23S et L4 & L22)

HNR: Substitution ARNr 23S (4 opérons)

Domaine V : C2611T, A2058G, A2059G

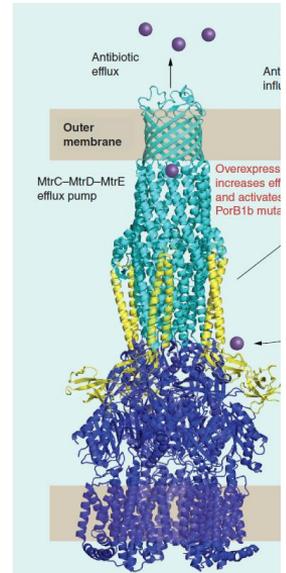
(CMI > 4 mg/L)



BNR : Hyperexpression de la pompe d'efflux MtrCDE

Diminution de 4 X la valeur de la CMI
si inactivation de la pompe d'efflux

Souche H041 : 1 mg/L → 0,064 mg/L

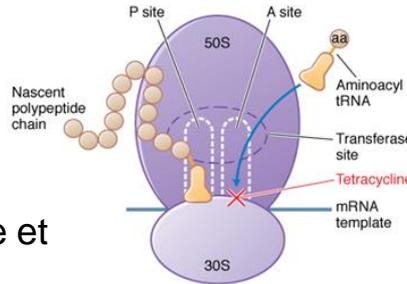


Résistance aux cyclines

Action : fixation sur SU- 30S du ribosome, empêchant ainsi la fixation de de l'ARNt et par conséquent ils inhibent la synthèse protéique

HNR : acquisition *tetM* (CMI > 8 mg/L)

TetM empêche la fixation de la tétracycline par liaison au ribosome et considéré comme un analogue du facteur d'élongation G (EF-G) nécessaire à la synthèse protéique



BNR : mutation V57M protein S10 & efflux MtrCDE (CMI > 1 mg/L)

V57M Altération du site de fixation des tétracyclines

Hyperexpression de pompe MtrCDE

Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques

Surveillance de la résistance du gonocoque à la ceftriaxone en France - Enquêtes nationales ENGON 2018-2022

Répartition des laboratoires participants aux enquêtes ENGON en 2021.

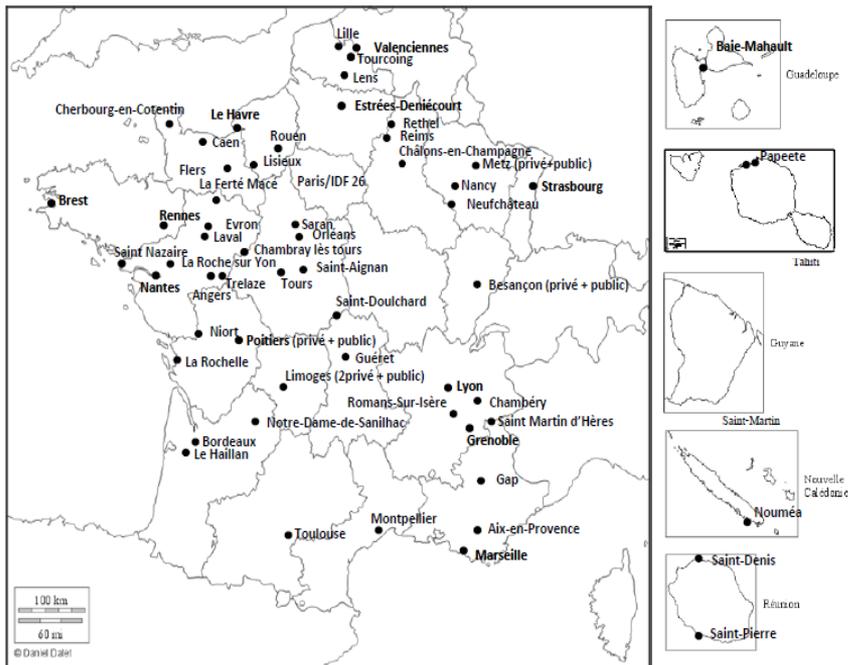


Tableau. Phénotype de résistance observé parmi les 803 souches de *N. gonorrhoeae* isolées

Phénotypes de résistance	Nombre de souches (%)
Sauvage	66 (8,2)
CIP ^R	3 (0,4)
TET ^R	134 (16,7)
TET ^R -HN	52 (6,5)
TET^R / CIP^R	345 (43,0)
TET ^R - CIP ^R - FIX ^{SD}	7 (0,9)
TET ^R - CIP ^R - FIX ^{SD} - CRO ^{SD}	2 (0,2)
TET ^R -HN - CIP ^R	104 (13,0)
TET ^R -HN - CIP ^R - FIX ^{SD}	11 (1,4)
TET ^R - AZI ^R	35 (4,4)
TET ^R - CIP ^R - AZI ^R	35 (4,4)
TET ^R - CIP ^R - AZI ^R -HN	7 (0,9)
TET ^R -HN - CIP ^R - AZI ^R -HN - CRO ^{SD}	1 (0,1)
TET ^R - CIP ^R - FIX ^R	1 (0,1)

R : Résistant; RHN : Résistant haut niveau; SD : Sensibilité diminuée;
CIP : Ciprofloxacine; TET : Tétracycline; FIX : Céfixime; CRO : Ceftriaxone; AZI : Azithromycine

Majoritairement gonocoque TET^R et CIP^R

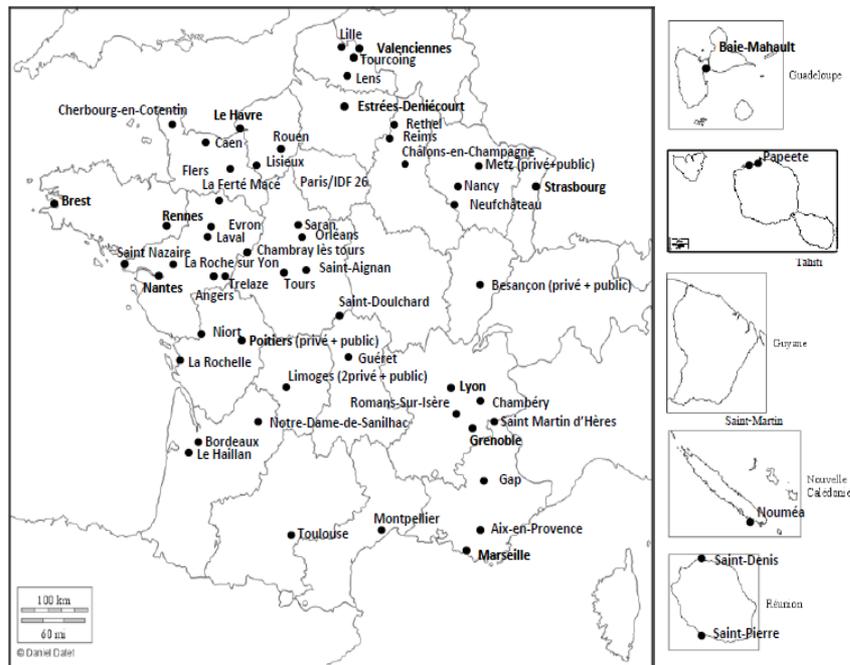
Données rapport CNR IST bactériennes 2018-22

Surveillance de la résistance du gonocoque à la ceftriaxone en France - Enquêtes nationales ENGON 2018-2022



Données 2022 à consolider

Répartition des laboratoires participants aux enquêtes ENGON en 2021.



	2018	2019	2020	2021	2022
Enquêtes ou réseau	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON
Nombre de souches	160	375	423	808	196
Ceftriaxone	0%	0,2%	0%	0%	0,5%
Céfixime	0%	0,8%	0,2%	0,1%	0,5%
Azithromycine	7,6%	6,7%	9,5%	9,7%	9,7%
CMI\geq16m/L	0%	0,53%	0,71%	2,6%	3,1%

- **Stabilisation de la résistance aux C3G à un taux très faible en France < 0,5% similaire en Europe**
- **Augmentation de la proportion de NG résistantes à l'azithromycine BNR \approx 10% et HNR \approx 3%**

Evolution récente avec 5 souches résistantes C3G 2022-23

Enquêtes ou réseau	2017	2018	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	RENAGO	RENAGO	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON
Nombre de souches	686	317	160	375	423	808	196	
Ceftriaxone CMI > 0,125 mg/L	0,2%	0%	0%	0,2%	0%	0%	0,5%	3 souches R
Céfixime CMI > 0,125 mg/L	0,7%	0,3%	0%	0,8%	0,2%	0,1%	0,5%	

8 souches résistance à la ceftriaxone isolées en France

Année	Souche	<i>penA</i>	Sexualité	Lieu infection
2010	F89	42	HSH (urétrite)	France
2017	F90	60	Femme hétérosexuelle (IG)	France
2019	F91	60	Couple hétérosexuel (urétrite, IG)	Cambodge
2022	F92	237	Femme hétérosexuelle (IG)	France partenaire Suisse/Vietnam
2022	F93	60	Femme hétérosexuelle (IGH)	France (idem UK et Autriche)
2023-juin	F94	60	Homme hétérosexuel (urétrite)	Cambodge
2023-juil	F95	60	Homme hétérosexuel (urétrite)	Cambodge
2023-sept	F96	-	-	-

Prévalence DS/R céphalosporines de 3^{ème} génération (2018): 0%-21%

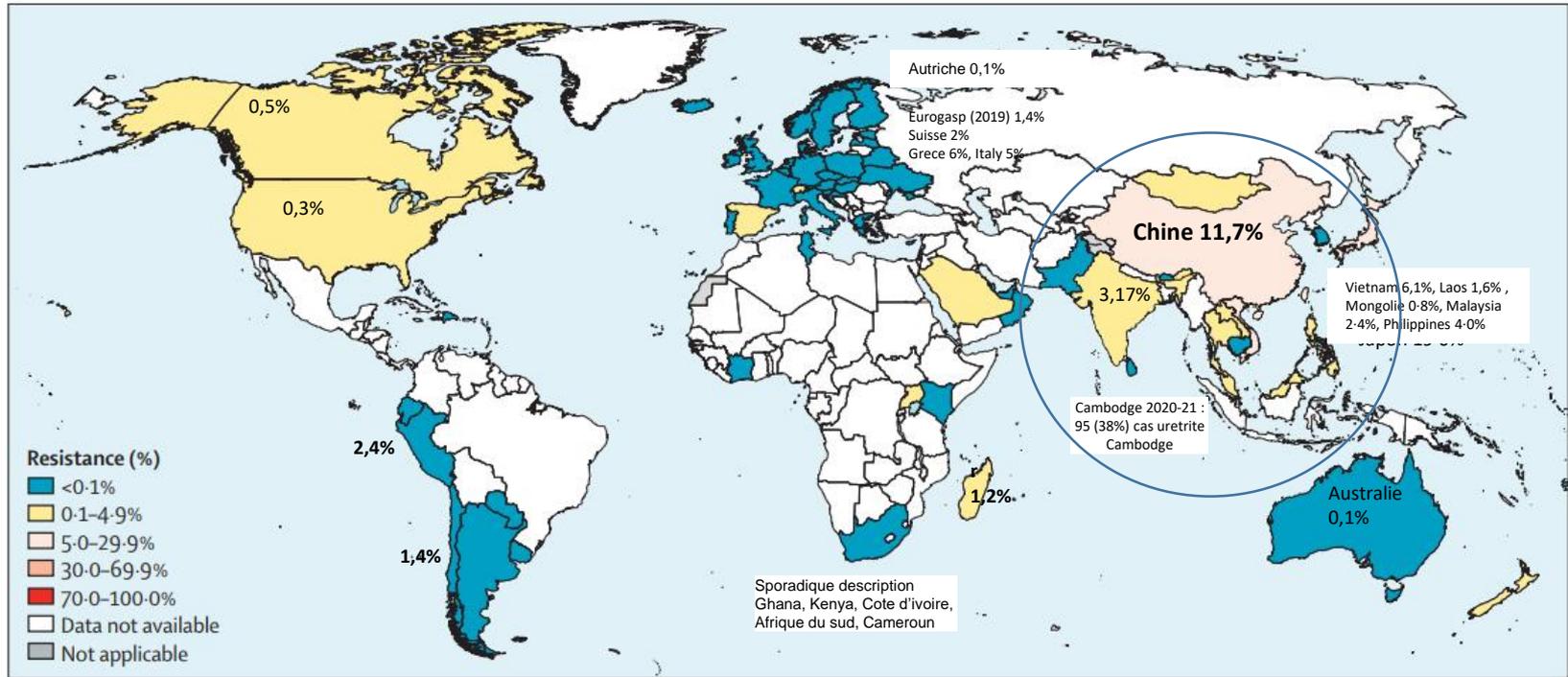


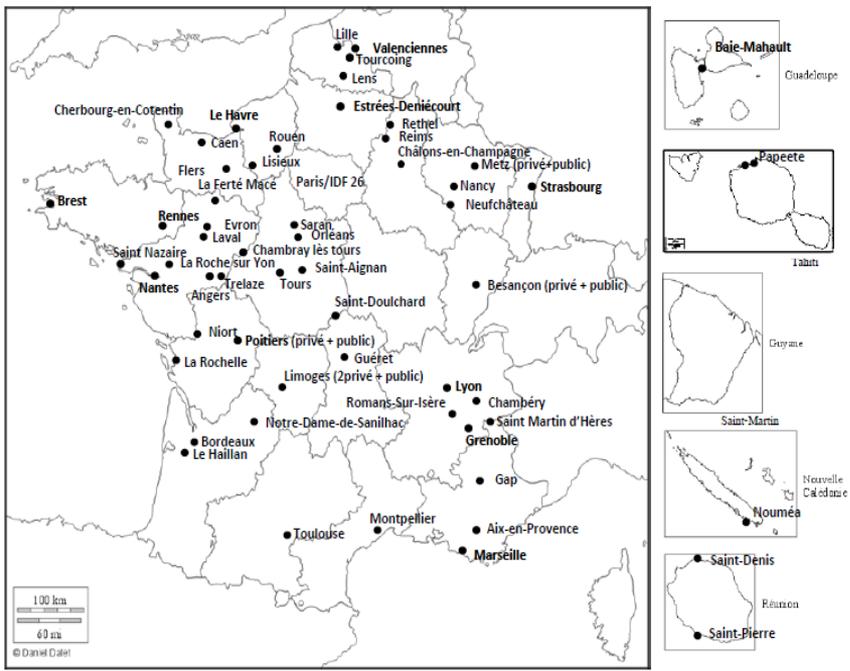
Figure 1: Percentage of isolates with decreased susceptibility or resistance to ceftriaxone reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

Surveillance de la résistance du gonocoque aux autres molécules en France - Enquêtes nationales ENGON 2018-22

Données 2022
à consolider



Répartition des laboratoires participants aux enquêtes ENGON en 2021.



	2018	2019	2020	2021	2022
Enquêtes ou réseau	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON
Nombre de souches	160	375	423	808	196
<ul style="list-style-type: none"> Azithromycine > 5% Ciprofloxacine > 65% Tétracycline > 90% 					
Ciprofloxacine	62,0%	60,1%	59,8%	64,3%	68,9%
Tétracycline	61,4%	65,2%	64,1%	91,4%	91,8%
CMI ≥ 16mg/l	27,2%	38,4%	32,1%	20,9%	20,6%
Spectinomycine	0%	0%	0%	0%	0%

Résistance à azithromycine (2017): 0%-60%

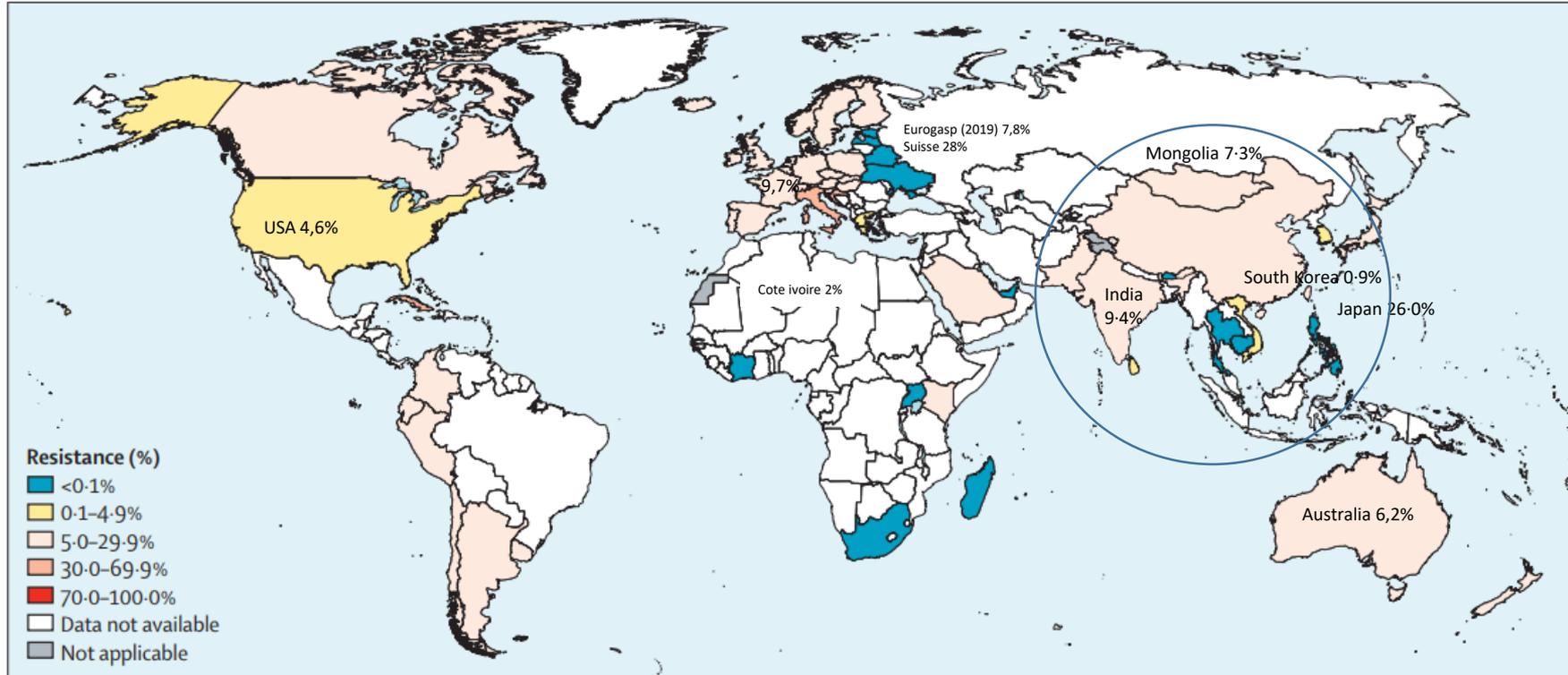


Figure 3: Percentage of isolates with resistance to azithromycin reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

Résistance à la ciprofloxacine (2017): 0%-100%

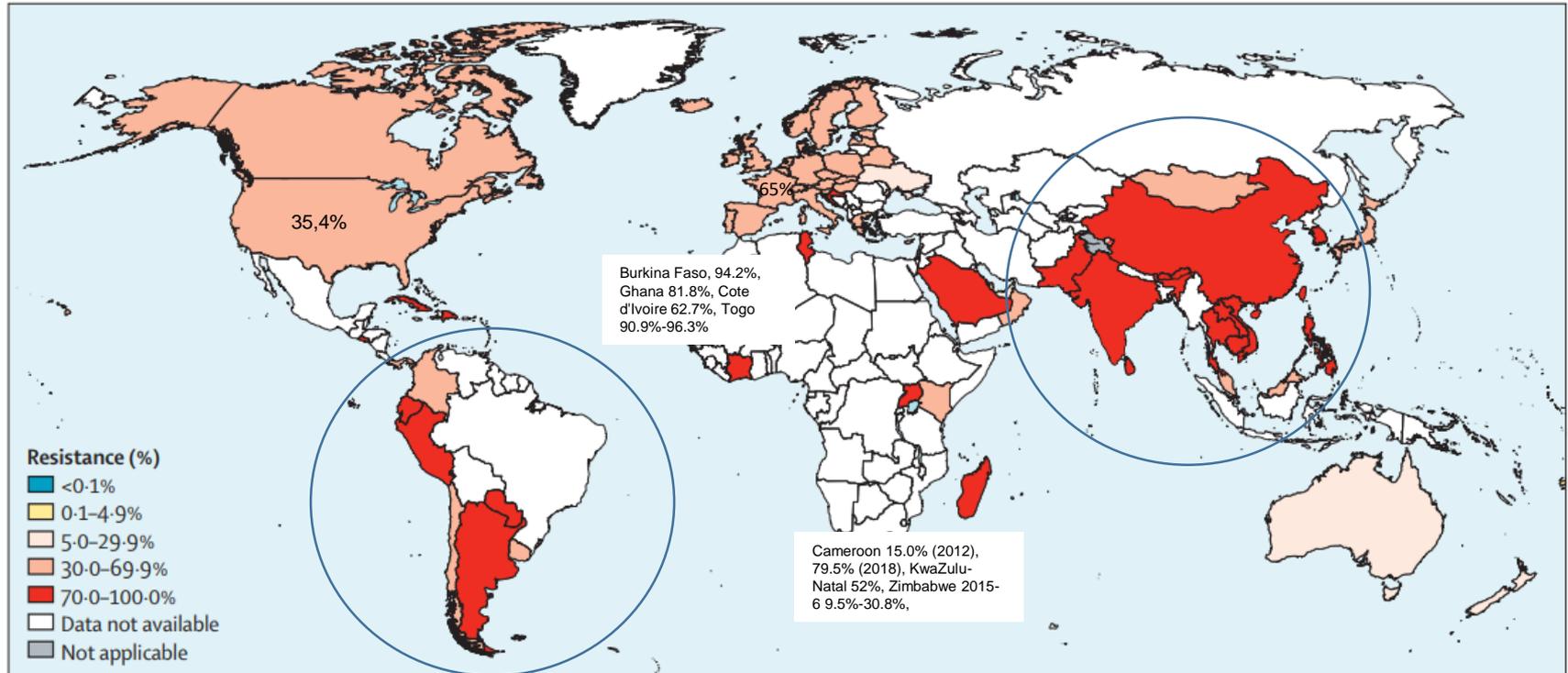


Figure 4: Percentage of isolates with resistance to ciprofloxacin reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

Le choix des armes

Nouvelles recommandations européennes 2020

Infection non compliquée (urètre, cervico-vaginal, rectal)

1^{ère} intention. Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g OU Ceftriaxone 1g monothérapie*

Infections pharyngées

IGH, prostatites, sepsis

Ceftriaxone 1g/j 7 à 10j

* Uniquement si contexte bien contrôlé : cultures, suivit de TOC, si l'infection à *C. trachomatis* a été exclue par leTAAN sinon ajout de doxycycline 100mg x2/jour pendant 7 j.

Nouvelles recommandations européennes 2020

Infection non compliquée (urètre, cervico-vaginal, rectal)

1^{ère} intention. Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g OU Ceftriaxone 1g monothérapie*

Alternatives (allergie) :

- Spectinomycine 2g + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
- Gentamicine 240mg + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
- Cefixime 400 mg + Azithromycine 2g (si refus IM)
- Ciprofloxacine 500mg (si sensible uniquement)

Infections pharyngées

IGH, prostatites, sepsis

Ceftriaxone 1g/j 7 à 10j

* Uniquement si contexte bien contrôlé : cultures, suivi de TOC, si l'infection à *C. trachomatis* a été exclue par leTAAN sinon ajout de doxycycline 100mg x2/jour pendant 7 j.

Nouvelles recommandations européennes 2020

Infection non compliquée (urètre, cervico-vaginal, rectal)

1^{ère} intention. **Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g OU Ceftriaxone 1g monothérapie***

Alternatives (allergie) :
Spectinomycine 2g + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Gentamicine 240mg + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Cefixime 400 mg + Azithromycine 2g (si refus IM)
Ciprofloxacine 500mg (si sensible uniquement)

Infections pharyngées

Bithérapie obligatoire : **Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g OU Ciprofloxacine 500 mg**

Pas de place des aminosides (80% éradication)

IGH, prostatites, sepsis

Ceftriaxone 1g/j 7 à 10j

* Uniquement si contexte bien contrôlé : cultures, suivit de TOC, si l'infection à *C. trachomatis* a été exclue par leTAAN sinon ajout de doxycycline 100mg x2/jour pendant 7 j

Nouvelles recommandations européennes 2020

Infection non compliquée (urètre, cervico-vaginal, rectal)

1^{ère} intention. **Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g** OU Ceftriaxone **1g** monothérapie*

Alternatives (allergie) :
Spectinomycine 2g + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Gentamicine 240mg + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Cefixime 400 mg + Azithromycine 2g (si refus IM)
Ciprofloxacine 500mg (si sensible uniquement)

Infections pharyngées

Bithérapie obligatoire : **Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g** OU Ciprofloxacine 500 mg
Pas de place des aminosides (80% éradication)

Infections avec souches résistantes ceftriaxone

Ceftriaxone 1g + Azithromycine 2g
Spectinomycine 2g + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Gentamicine 240mg + Azithromycine 2g (ou 1g puis 1g à 6-12h)
Ciprofloxacine 500mg (si sensible uniquement)

Recommandations SPILF SFD CNR (2021)

Nouveau
en 2021



Infection non compliquée (urètre, cervico-vaginal, rectal)

1^{ère} intention. Ceftriaxone 1g MONOTHERAPIE

Alternatives (allergie) :
Spectinomycine 2g
Gentamicine 240mg
Ciprofloxacine 500mg (uniquement sur documentation bactériologique)

Infections pharyngées

1^{ère} intention. Ceftriaxone 1g MONOTHERAPIE

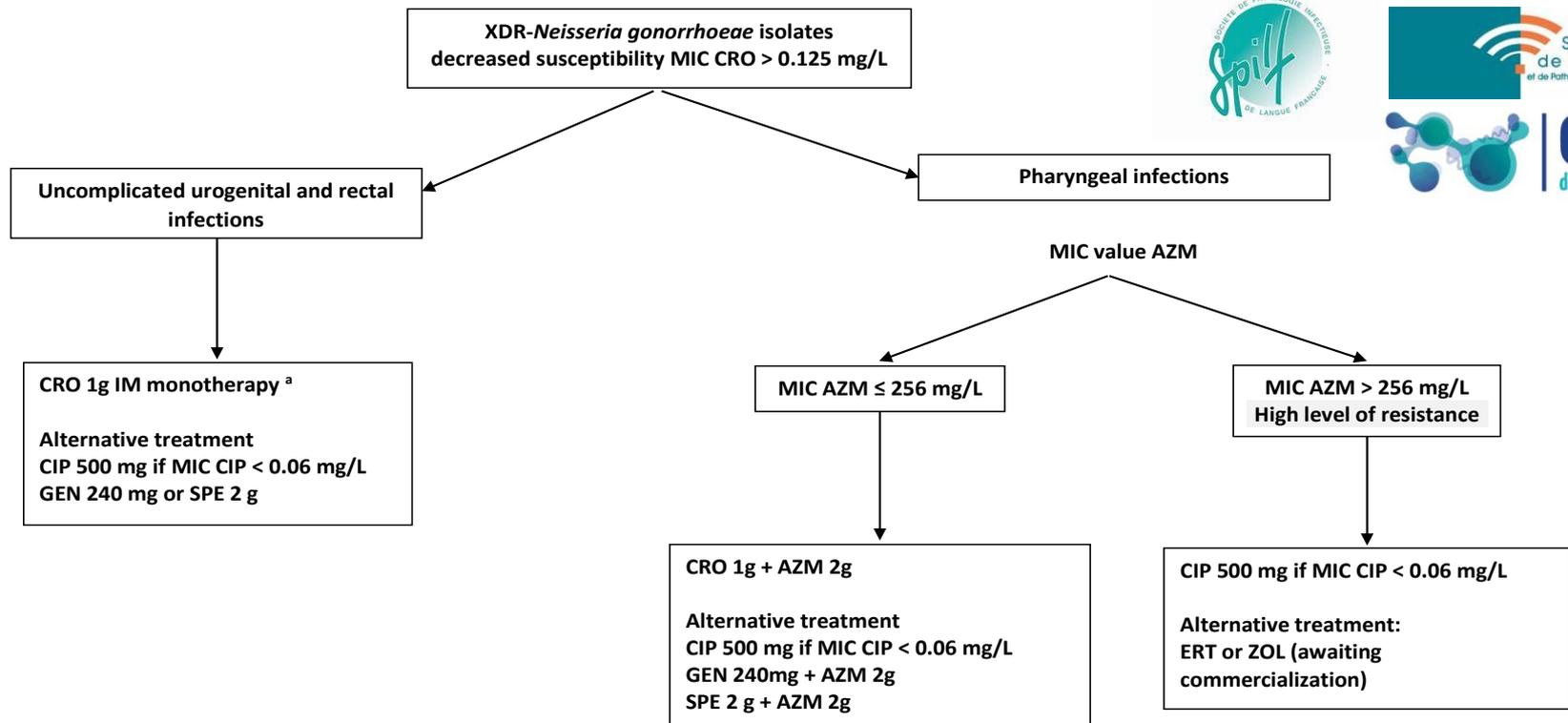
Infections avec souches résistantes ceftriaxone

Conseil expert & suivre algorithme

Recommandations SPILF SFD CNR (2021)

Nouveau
en 2021

Figure:



CRO ceftriaxone; AZM azithromycin; GEN gentamicin, SPE: spectinomycin; ERT ertapenem; ZOL zoliflodacin

Conclusions

- **Gonocoque intraitables ?**

Surveillance OMS : gonocoque résistant C3G et quinolones



- **Alerte de Santé publique**

- Une alerte en 2023 à SPF et ECDC
- Microbiologie (cultures) & déclarer les échecs de traitement

- **Contenir la diffusion du clone NG-XDR de mosaïque *penA60***

Conduite à tenir en cas de souches résistantes

Nouveau
en 2021

- **Déclarer tous les échecs de traitement (site cnr <https://cnr-ist.fr>) & réaliser des cultures**



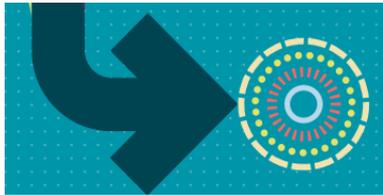
N. GONORRHOEAE (SOUCHE)

 Formulaire de déclaration souche XDR

- Contrôle Test of cure PCR (3 sites) : 2 à 3 semaines après traitement
- Tracer les contacts
- Y penser si sujet à risque de souche MDR : retour voyage Asie

Conclusions

- **Gonorrhée : stratégie mondiale cible pour 2030 diminution de 90%**



Stratégies mondiales du secteur de la santé contre, respectivement, le VIH, l'hépatite virale et les infections sexuellement transmissibles pour la période 2022-2030

 Organisation mondiale de la Santé



Moyens

- **Vaccination 4CMenB (Bexsero)** : en cours d'évaluation, diminuerait de 30%-46% l'incidence des infections à NG et mieux un vaccin ciblant le gonocoque
- **Epargne des antibiotiques** : « test and treat », traiter infection avec bactérie viable
- Nécessité de test moléculaires de résistance (uniquement disponible test Speedx pour FQ)
- **Efficacité de la PEPdoxy ?** en cours mais va dépendre du taux de résistance (surtout HNR) par pays et des concentrations critiques (CLSI, EUCAST, CASFM)

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361200/9789240053816-fre.pdf?sequence=1>; Organization GWH. Point-of-care tests for sexually transmitted infections: target product profiles. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2023.; Huston WM. et al. Lancet Infect Dis. 2023.

Robinson et al, Jama, 2023; Petousis-Harris H, et al Lancet. 2017; KJ Bruxvoort et al, Clin Infect Dis 2023; Looker, K.J et al BMC Public Health 2023

Remerciements

- Médecins & biologistes participant aux enquêtes de surveillance **ENGON**

- **Centre National de Référence**



Equipe de Hôpital Saint-Louis, APHP, Université Paris Cité, IAME

F Camelena A Braille, M Mainardis, M Mérimèche F Meunier, Biologistes & techniciens

Université & CHU de Bordeaux : **C Bébéar, S Peyrere, O Peuchant**

Université Paris Cité, Hôpital Cochin: **N Dupin**



- **Santé Publique France** : F Lot, E Chazelle



- **Cliniciens Hôpital St Louis** : JM Molina, S Fouéré, C Pintado

