



Neisseria gonorrhoeae : résistance dans le monde

Pr Béatrice Berçot

Journée scientifique SFMTSI sur les IST tropicales 07/11/2023
Université Paris Cité, INSERM-1137 IAME, Hôpital Saint Louis, APHP



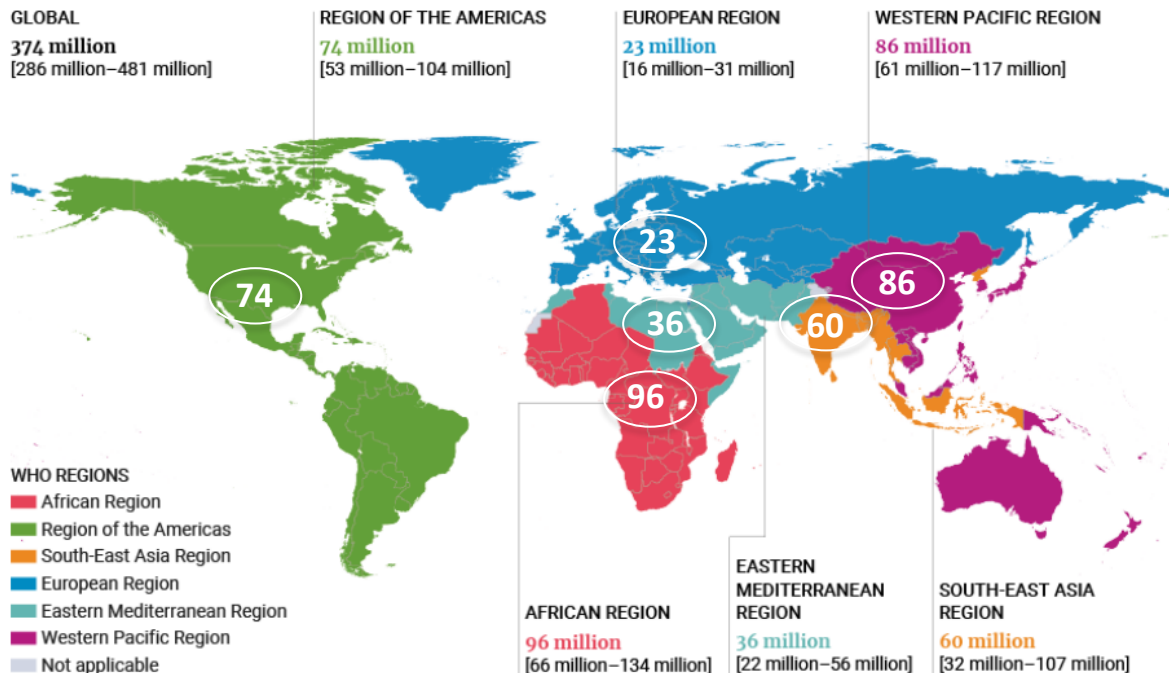
Neisseria gonorrhoeae



- **Coccobacille à Gram négatif responsable IST : pathogène strictement humain**
 - Homme : urétrites +++, prostatites, épидидymites
 - Femme : cervicites, endométrites, salpingites, périhépatites
 - Complications potentiellement graves de la gonorrhée non traitée : Arthrites, bactériémie, conjonctivites,

- **Augmentation des localisations extragénitales (anus, gorge)**
(80% chez HSH, hétérosexuels <5%)
Asymptomatiques

Incidence des ISTs curables (OMS, 2020)



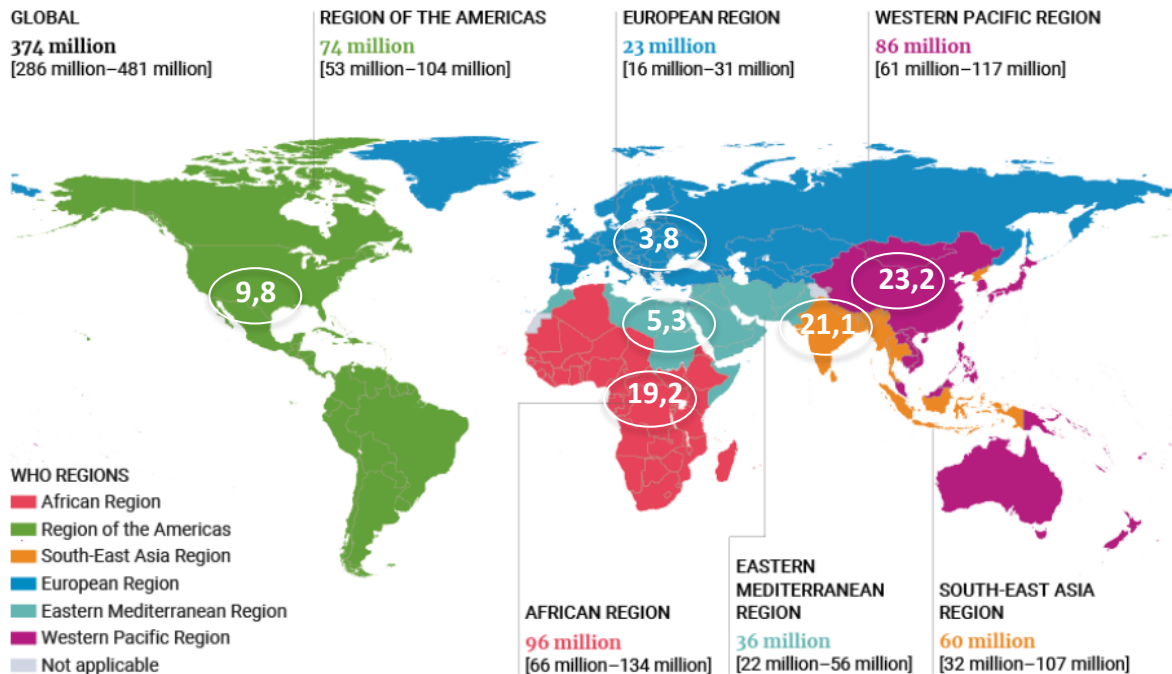
2020: 374 millions de nouveaux cas d'IST curables (adultes 19 à 45 ans)

Chlamydirose : 128.5 million
Gonorrhée : 82.4 million
Syphilis : 7.1 million

Sources: WHO, 2021

Organization GWH. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2021; Newman et al PLoS One 2015; Rowley J et al Bull World Health Organ 2019

Incidence gonorrhée dans le monde (OMS, 2020)



Sources: WHO, 2021

Région du monde	Cas incidents de gonorrhée	% IST
Afrique	19 200 000 [10.0–32.2]	20%
Amérique	9 800 000 [5.3–17.0]	13,2%
Asie du Sud Est	21 100 000 [7.6–45.0]	35,1%
Europe	3 800 000 [1.5–7.3]	16,5%
Méditerranée orientale	5 300 000 [1.9–11.3]	14,7%
Pacifique occidentale	23 200 000 [11.2–40.7]	26.9%

Incidence des cas dans le monde par genre



Taux d'incidence mondial :

19/1000 femmes [11-29]

23/1000 hommes [10-43]



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

HSH 54%

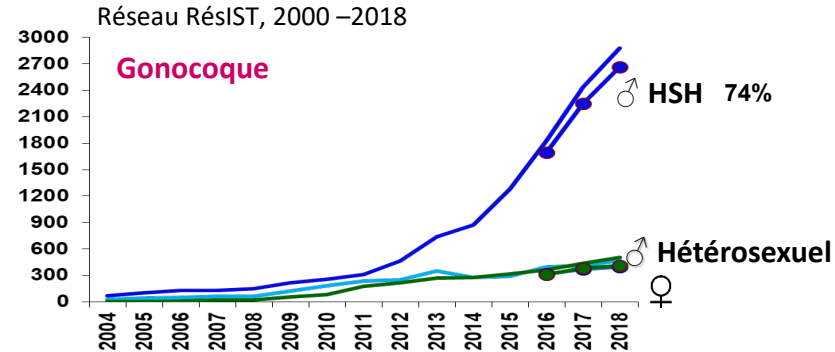
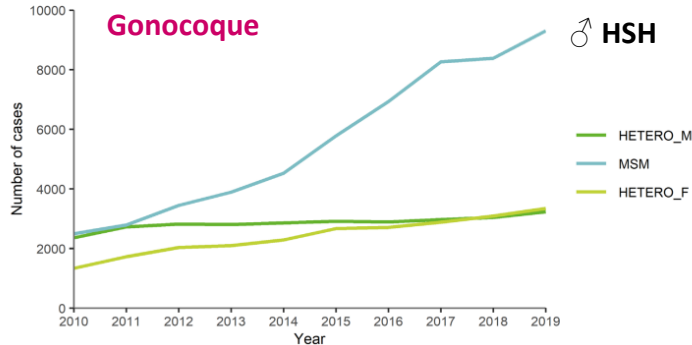


France : 30/100 000 hab (2021)

Médecine de ville

HSH 74%

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



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)



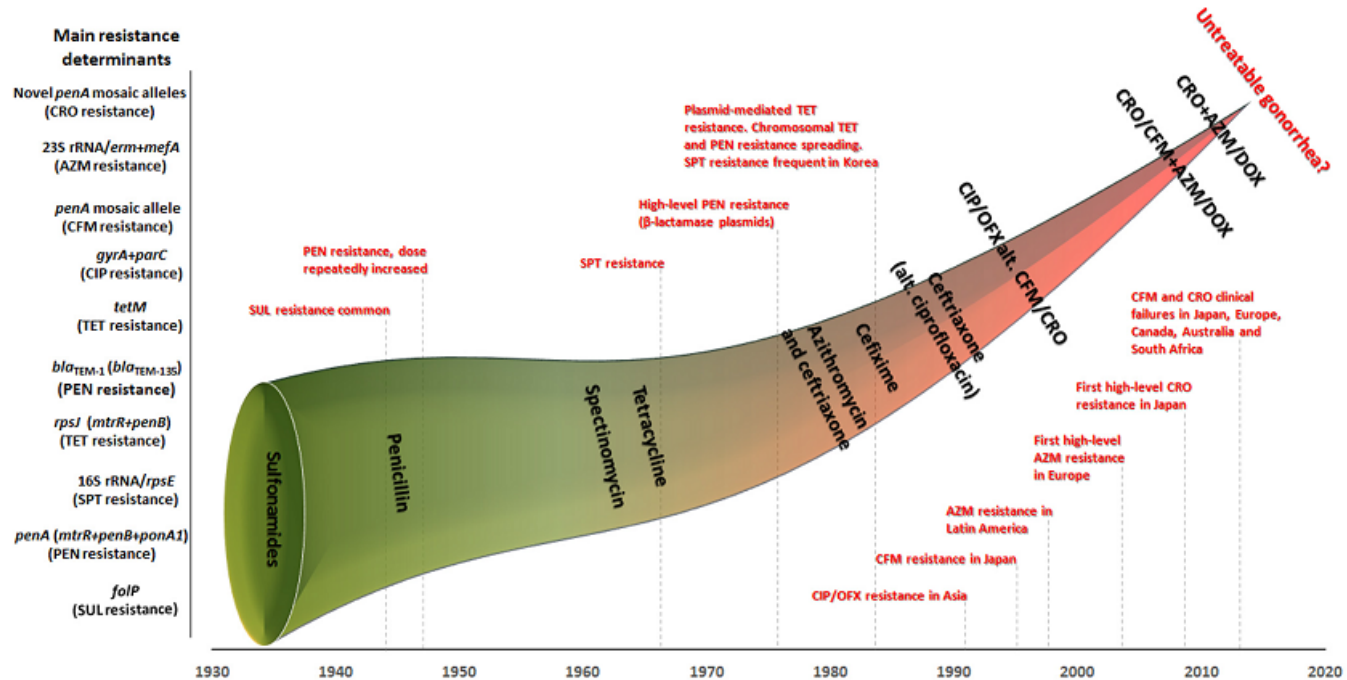
NG et sensibilité aux antibiotiques

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.

N. gonorrhoeae : résistance aux antibiotiques

Historique des antibiotiques recommandés pour le traitement des infections à gonocoque et évolution des résistances depuis 1930



Super Bug Status!

Gonocoque : Résistance aux antibiotiques



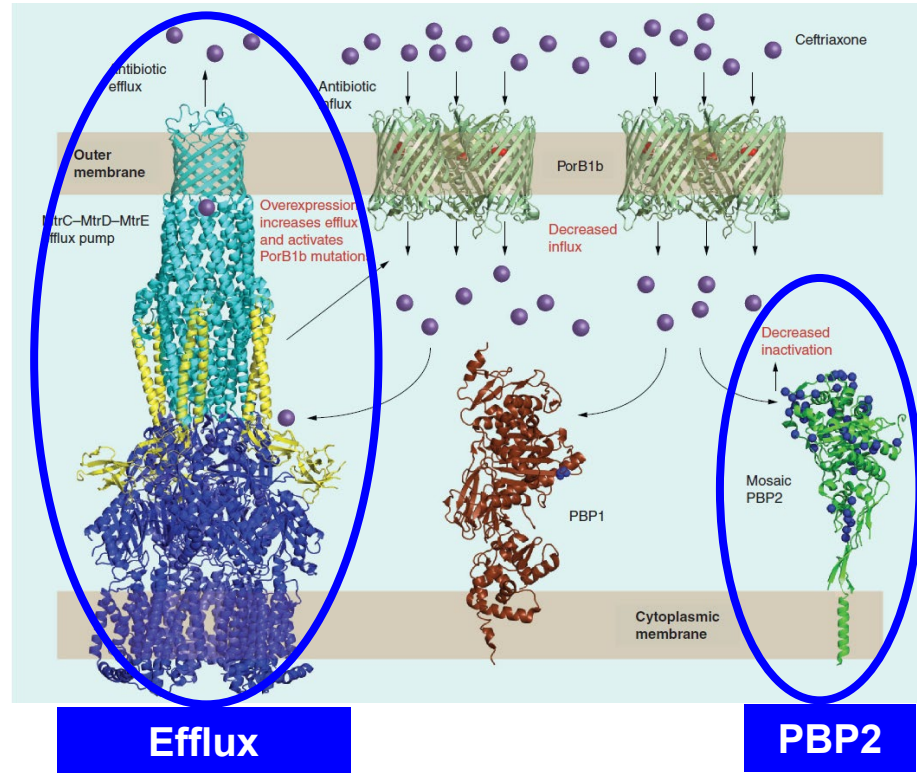
- **Gonocoque résistant FQ et C3G liste prioritaire des bactéries à surveiller par OMS et CDC (2017)**
- Des rapports récents soulignent le risque que la gonorrhée ne puisse plus être traitée à l'avenir.
- 64% des pays ont effectué une surveillance de la sensibilité aux antimicrobiens des gonocoques en 2019-2020

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



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

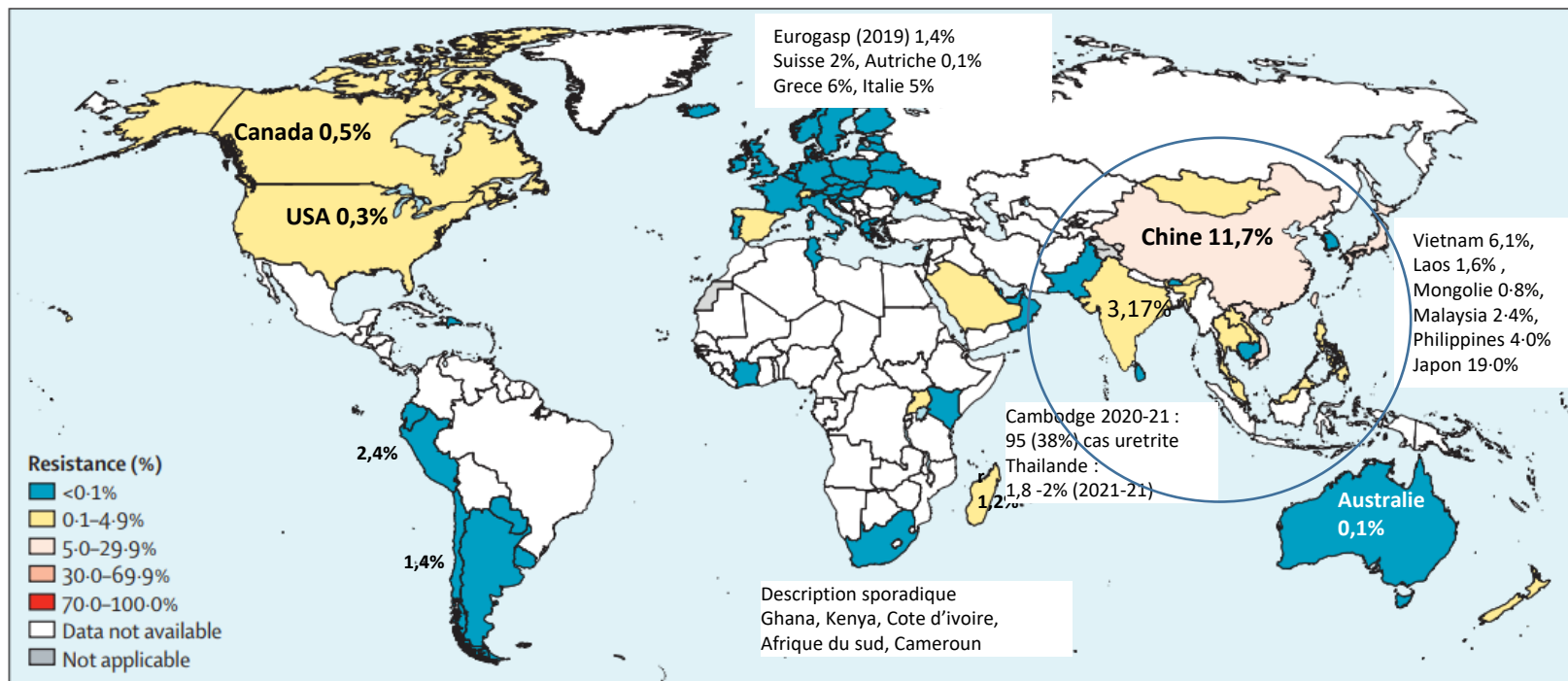


Figure 1: Percentage of isolates with decreased susceptibility or resistance to ceftriaxone reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

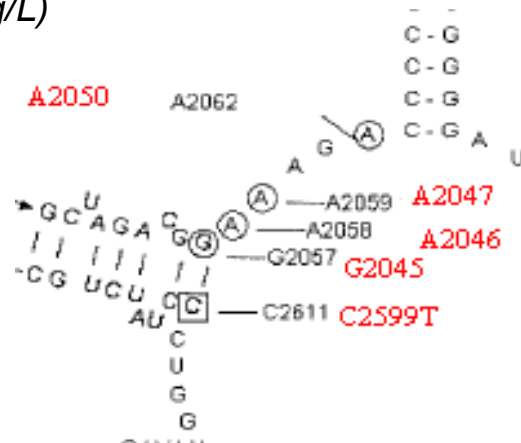
Résistance à l'azithromycine

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

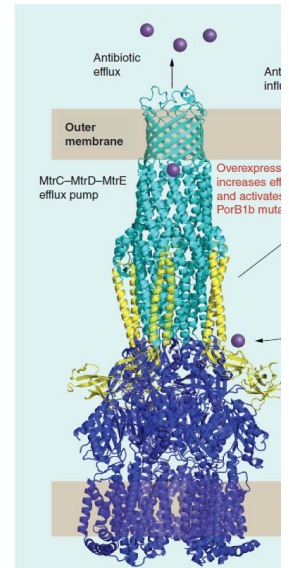
(CMI > 4 mg/L)



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 à azithromycine (2017) : 0%-60%

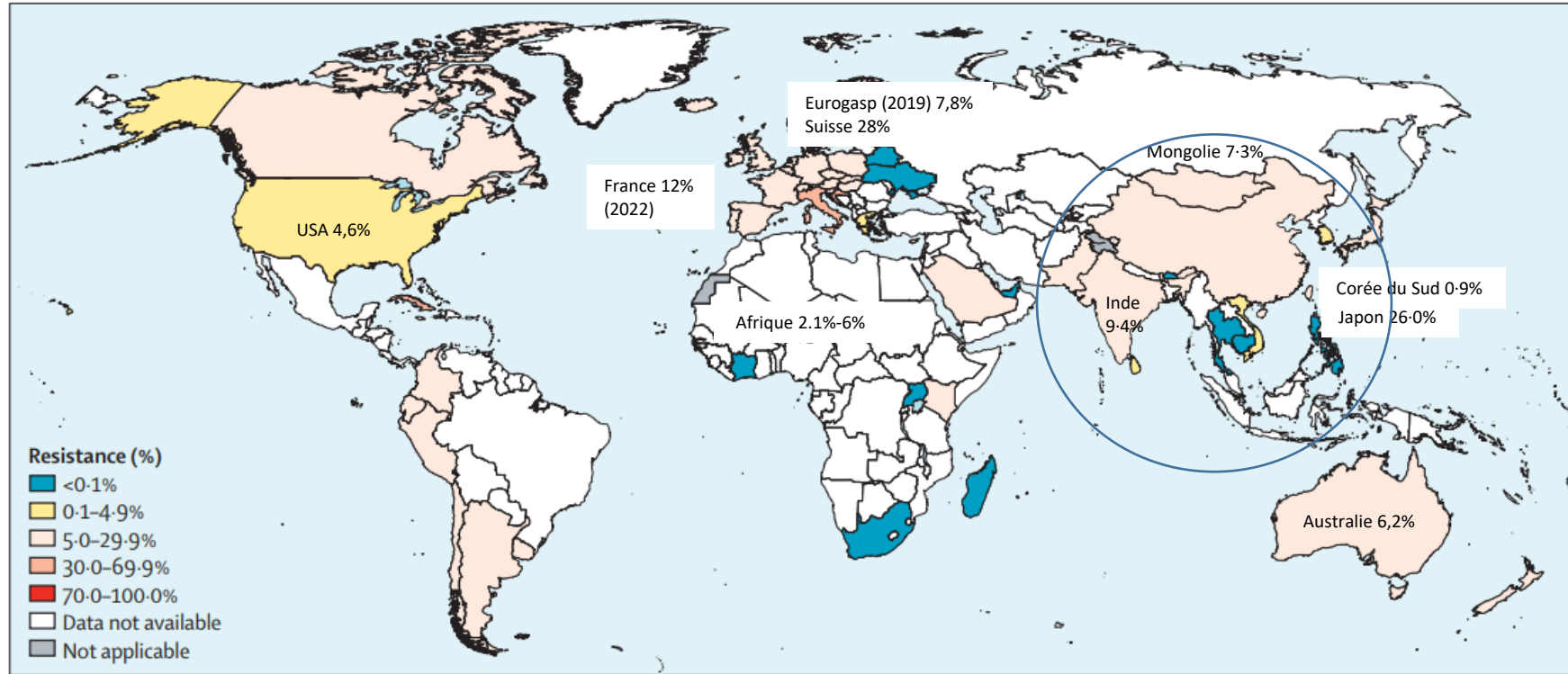
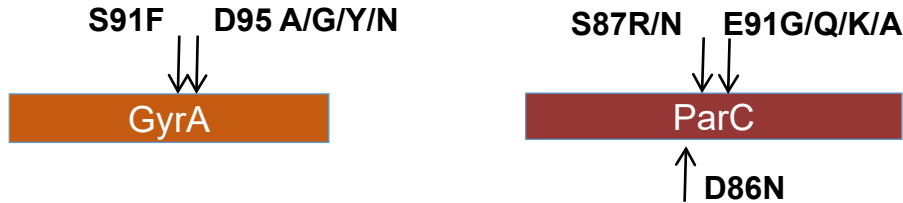


Figure 3: Percentage of isolates with resistance to azithromycin reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

Unemo, *et al* Lancet Microbe. 2021; Ouk V *et al*, & EGASP Cambodia working group. Lancet Infect Dis. 2023; CDC surveillance 2019; Wi *et al*. PLOS Medicine. 2017. Malika Congo-Ouedraogo *et al*, soumis . Nireshni Mitchev *et al*, AAC 2021 ; Alain Yéo A *et al*, 2019 Sex Transm Dis; Tania Crucitti T, *et al*, Int J STD AIDS 2020.

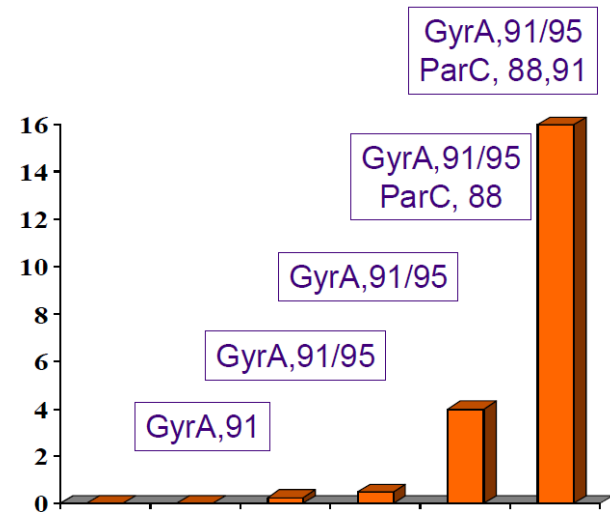
Résistance aux quinolones

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 la ciprofloxacine (2017) : 0%-100%

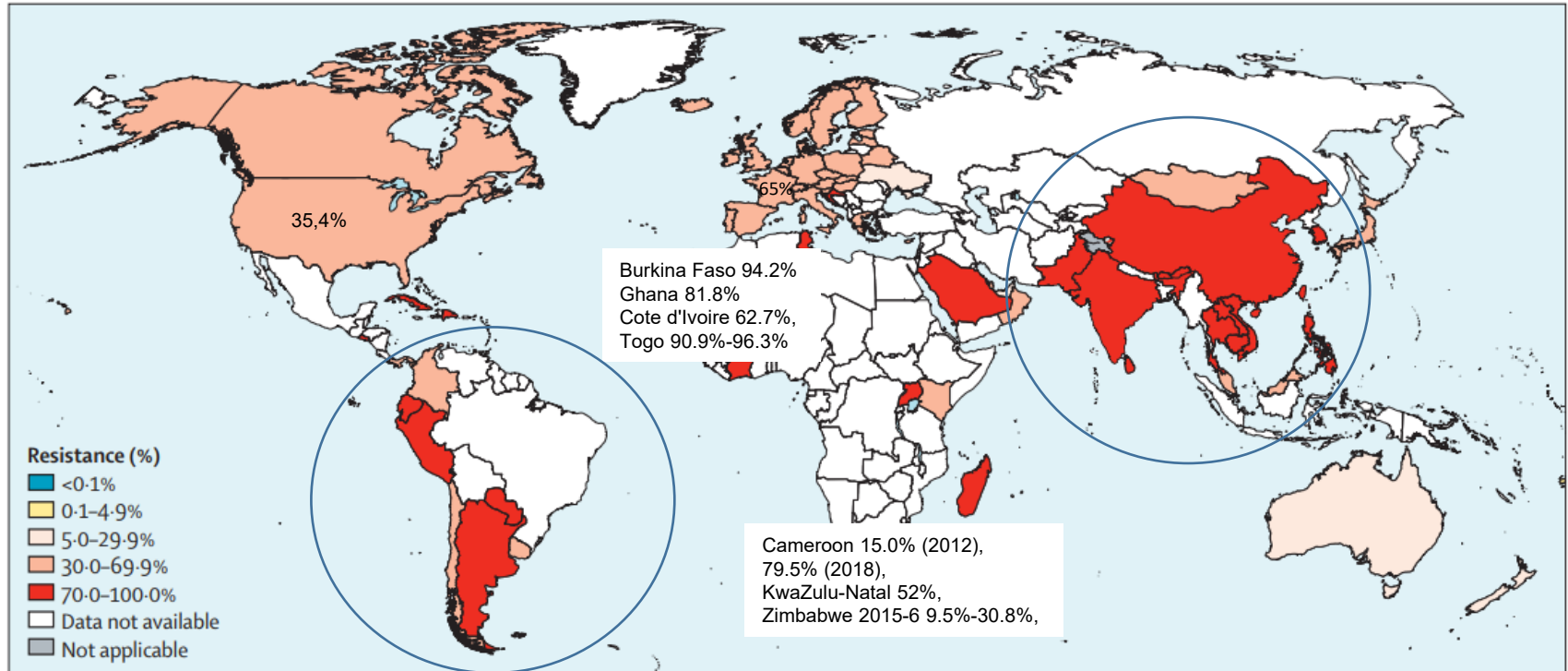


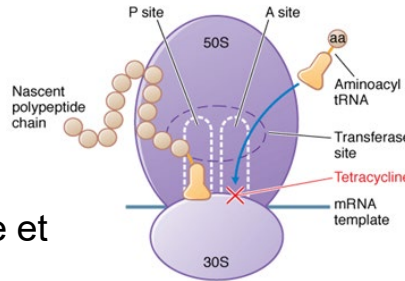
Figure 4: Percentage of isolates with resistance to ciprofloxacin reported to WHO Global Antimicrobial Surveillance Programme and Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2018

Résistance aux cyclines

Action : fixation sur SU- 30S du ribosome, empêchant ainsi la fixation 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

Résistance du gonocoque aux tétracyclines

- **Afrique : Résistance aux tétracyclines : 58,4% -100%**
 - Burkina Faso, 2018-2019, 52 souches 96.2% (HNR 96.1%)
 - Ghana 2012-2015, 44 isolats (5 sites) 100%
 - Cote d'Ivoire 2014-2017, 212 isolats (14 sites) 84.9%
 - Cameroun, 2012-2018, 449 isolats 58.4% (HRN 53.5–57.1%)
 - KwaZulu-Natal, 2013-2016, 61 isolats 89% (HNR 94%)
- **Europe : France > 90% (20%-38% HNR)**
- **US (San Francisco) : 17.2%**
- **Amérique latine : 20.7-90% (Brazil : 40% ; Argentina 43.3%)**
- **Asie Sud Est : 87% HNR**

Malika Congo-Ouedraogo et al, soumis; Naiki Attram et al, PLoS One. 2019; Alain Yéo A et al, 2019 Sex Transm Dis; Machado H de M, JAC-Antimicrobial Resistance. 4 de julho de 2022;4(4):dlac076; Thakur SD, et al. Sexual Trans Dis. 2017. Sandoval MM, et al, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2023. Tania Crucitti T, et al, Int J STD AIDS 2020; Nireshni Mitchev et al, AAC 2021 ; Luetkemeyer A et al, New Engl J Med 2023;

Enquêtes nationales : surveillance de la résistance du gonocoque

ENGON 2018-2022



Répartition des laboratoires participants aux enquêtes ENGON en 2021.

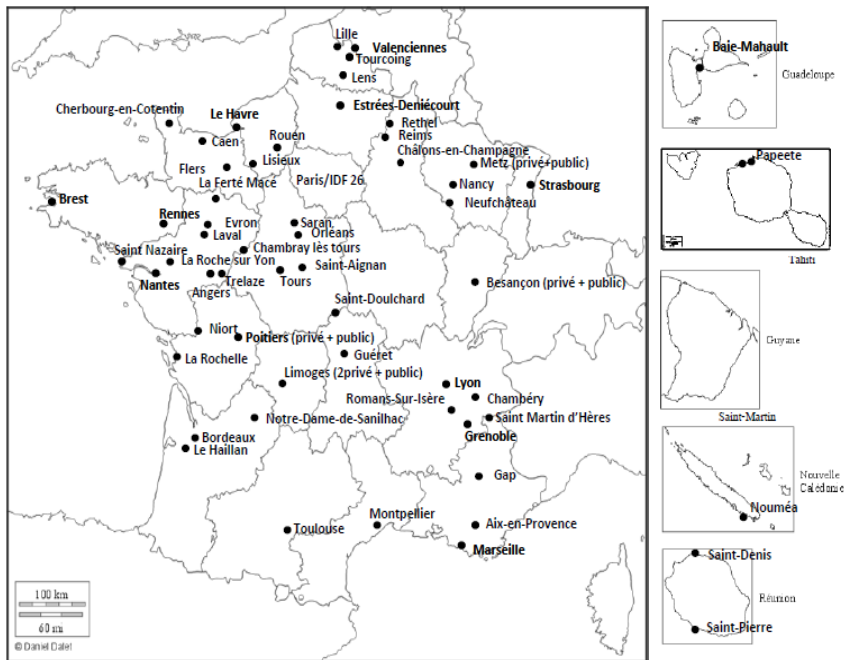


Tableau. Phénotype de résistance observé parmi les 803 souches de *N. gonorrhoeae* isolées

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

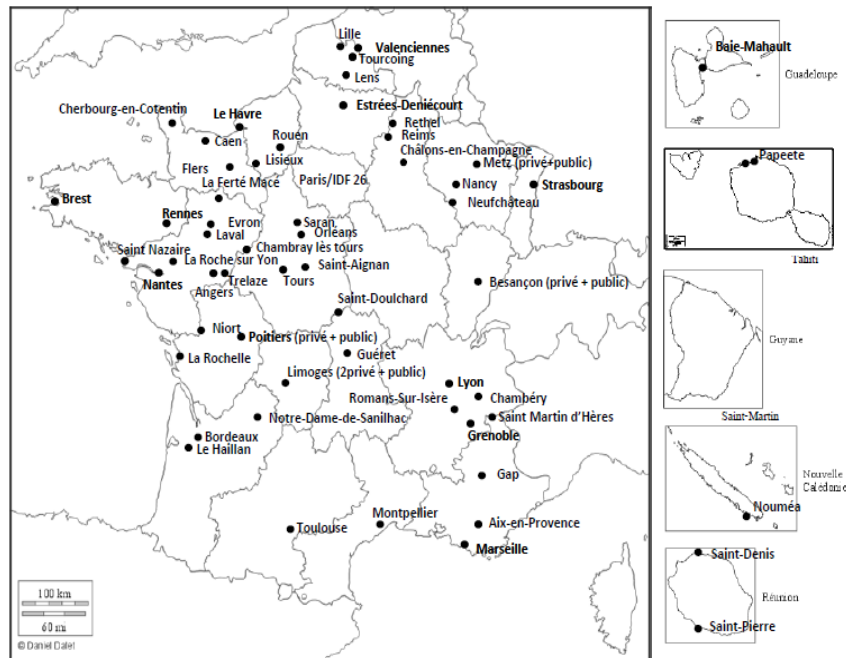
Données rapport CNR IST bactériennes 2018-22

Enquêtes nationales : surveillance de la résistance du gonocoque

ENGON 2018-2022



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	555
Ceftriaxone	0%	0,2%	0%	0%	0,2%*
Céfixime	0%	0,8%	0,2%	0,1%	0,4%*
Azithromycine	7,6%	6,7%	9,5%	9,7%	12%

- **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 ≈ 10% et HNR ≈ 3%**

Figure 3 : Evolution des données de résistance en France, données CNR 2018-2022

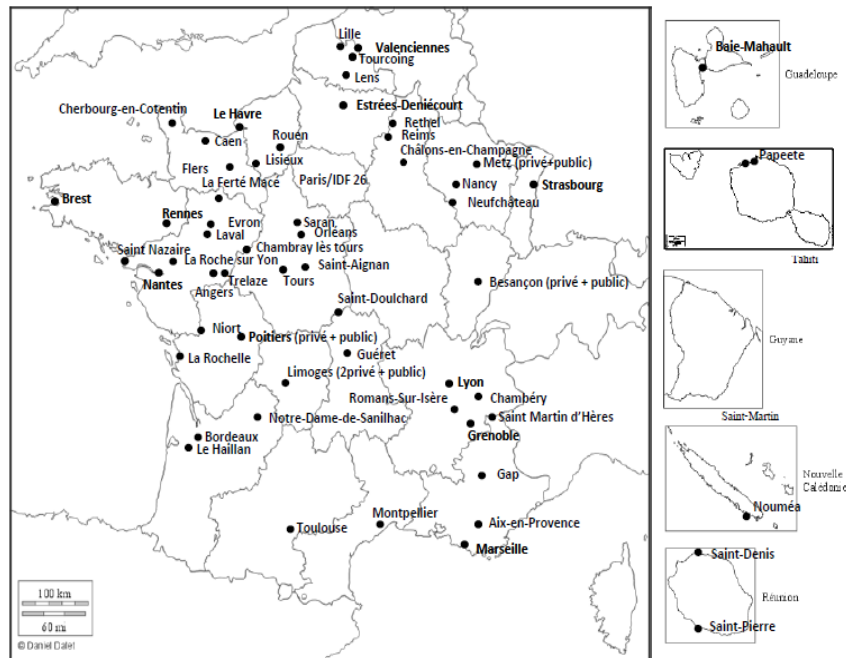
* Deux souches résistantes à la ceftriaxone ont été reçues au CNR dont une hors enquête F92 (Bercot et al, Eurosurv) reçue en Juin 2022; une seule est comptée dans ce pourcentage

Enquêtes nationales : surveillance de la résistance du gonocoque

ENGON 2018-2022



Répartition des laboratoires participants aux enquêtes ENGON en 2021.



	2018	2019	2020	2021	2022
Enquêtes ou réseau	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON	ENGON
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin > 65% Tétracycline > 90% Aminosides pas de résistances en France 					
Ciprofloxacin	62,0%	60,1%	59,8%	64,3%	68,6%
Tétracycline	61,4%	65,2%	64,1%	91,4%	91,5%
Spectinomycine	0%	0%	0%	0%	0%

Figure 3 : Evolution des données de résistance en France, données CNR 2018-2022

* Deux souches résistantes à la ceftriaxone ont été reçues au CNR dont une hors enquête F92 (Bercot et al, Eurosurv) reçue en Juin 2022; une seule est comptée dans ce pourcentage

Evolution récente en France 5 souches résistantes C3G 2022-23

2022 : 3 souches de NG-XDR résistantes à la ceftriaxone et à l'azithromycine (CMI>256 mg/L) ont été signalées en Europe : Autriche, UK et France

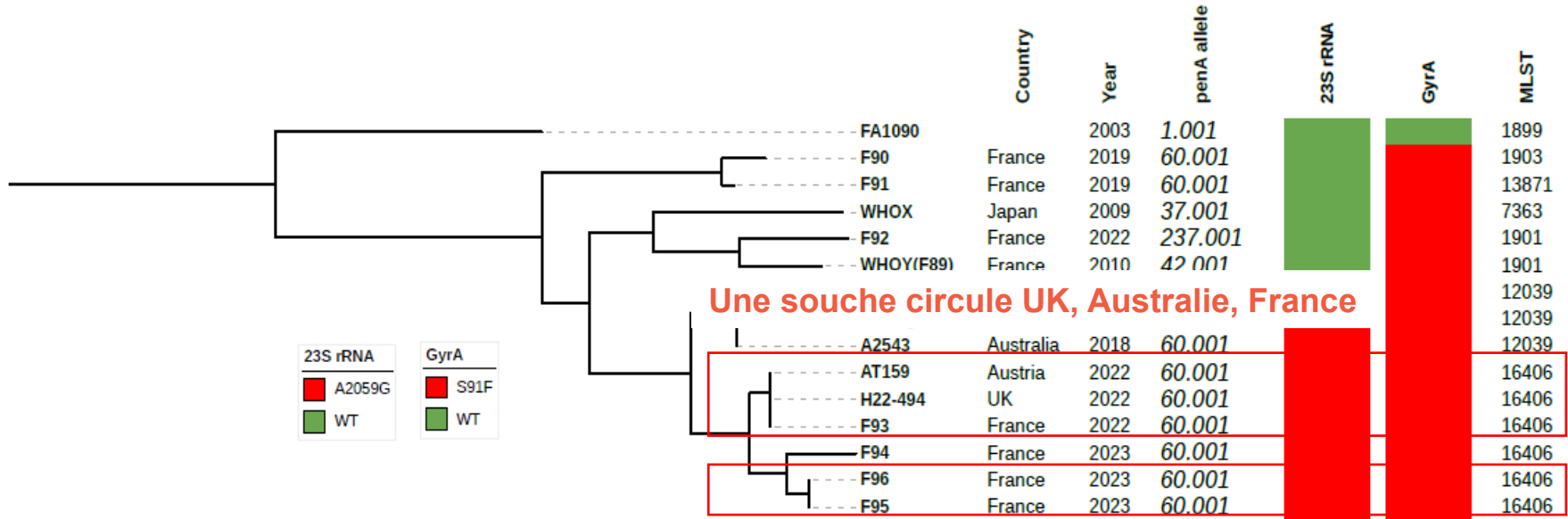
2023 : 3 patient(e)s symptomatiques et infecté(e)s à NG-XDR ont été décrit(e)s en France dont 2 diagnostiqués en région Rhône Alpes en juillet et en septembre.

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-juin	F92	237	Femme hétérosexuelle (IG)	France partenaire Suisse/Vietnam
2022-dec	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	60	Homme hétérosexuel (urétrite)	France

Plusieurs cas importés retour Asie sud Est

Arbre phylogénique des souches françaises en NGS alignement Core génome



Une souche circule UK, Australie, France

Un cas importé et un cas autochtone en Rhone Alpes
Alerte SPF, diffusion du clone NG-XDR de mosaïque penA60



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)



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

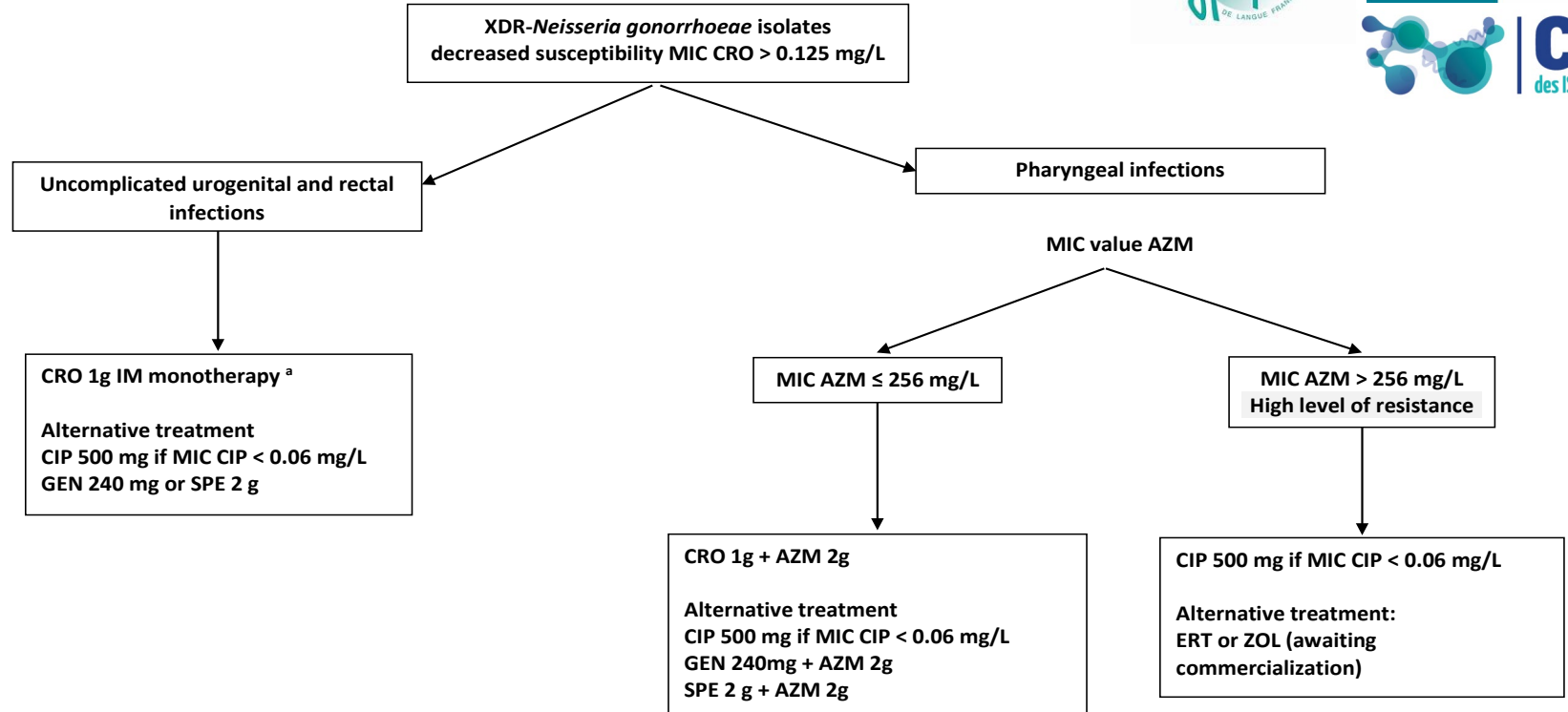
1^{ère} intention. Ceftriaxone 1g MONOTHERAPIE

Infections avec souches résistantes ceftriaxone

Conseil expert & suivre algorithme

Recommandations SPILF SFD CNR (2021)

Figure:



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

Conduite à tenir lors de découverte gonocoque XDR

- Surveillance des gonocoques résistants C3G et quinolones

- **Alerte récente en France et Europe**

- Une alerte en 2023 à SPF et ECDC
- Microbiologie (cultures) & déclarer les échecs de traitement
- Sensibiliser afin de ; contenir la diffusion du clone NG-XDR de mosaïque *penA60*



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



N. GONORRHOEAE (SOUCHE)

Formulaire de déclaration souche XDR

Conduite à tenir en cas de souches résistantes

- Laboratoire & clinicien :

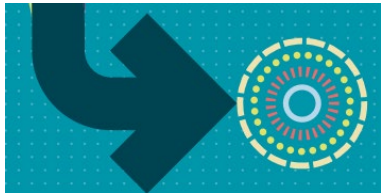
- Rechercher la bactérie en **culture lors de symptômes et lors d'infection au décours d'un voyage à l'étranger et notamment en Asie**
- **Vérifier la guérison** du patient par l'utilisation de tests PCR de contrôle (test of cure) 2 à 3 semaines après traitement

- Tracer les contacts

- **Prévenir les personnes qui se rendent en Asie** : devraient recevoir des informations spécifiques sur l'importance de la prévention, de la part des spécialistes de la médecine des voyages, des CeGIDD ou centres de santé sexuelle ou des médecins généralistes.

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 difficulté 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

