



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Epidémiologie des infections à gonocoque suivant les populations

Pr. Béatrice Berçot,
Hôpital St Louis, Université Paris Diderot
Equipe IAME EvREST, UMR 1137

17 Décembre 2018
Infections Sexuellement Transmissibles





RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Nom du Conférencier : Pr Béatrice Bercot, Paris

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Rationnel de la surveillance de la gonorrhée

- Gonorrhée: problème de santé publique à l'échelle mondiale
- Résistance aux dernières lignes de traitement : ceftriaxone et l'azithromycine
- Cette situation préoccupante, ainsi que les complications potentiellement graves de la gonorrhée non traitée

Unemo M, Shafer WM. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:587–613. ; Wi T et al. *PLoS Med* 2017;14:e1002344.

Cole MJ et al. *BMC Infect Dis*, 2017;17:e117; ECDC June, 2012. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications_publications/1206-ECDC-MDRgonorrhoea-response-plan.pdf (accessed Nov 7, 2017).

- Depuis 2009 : **T**he **E**uropean **S**urveillance **S**ystem, TESSy
 - 30 pays
 - mis en place par l' ECDC
 - Programme (Euro-GASP) surveille la résistance du gonocoque aux antimicrobiens
 - ✓ collecte CMI's d' une série de 55 souches, contrôle de qualité biannuel
 - ✓ collecte données épidémiologiques de chaque cas (transmises à l' ECDC via TESSy).
- Rôle : Système d' alerte épidémiologique au niveau européen
 - Comparer les différents systèmes de surveillance épidémiologique des IST des pays membres
 - Evolution des résistances de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques au niveau européen

Outils de surveillance des clones circulants

NG-MAST	Génogroupe	MLST	Core génome
2 allèles <i>porB</i> 490 pb 1 à 10608 <i>tbpB</i> 390 pb 1 à 2794	2 allèles <i>porB</i> et <i>tbpB</i> <1% de variation	7 allèles <i>abcZ, adh, aroE, fumC, gdh, pnh, pgm</i>	Génome de 2 millions de pb
Nombreux variants		Moins de variations dans le temps	Comparaison des SNP

Surveillance de la gonorrhée en Europe en 2013

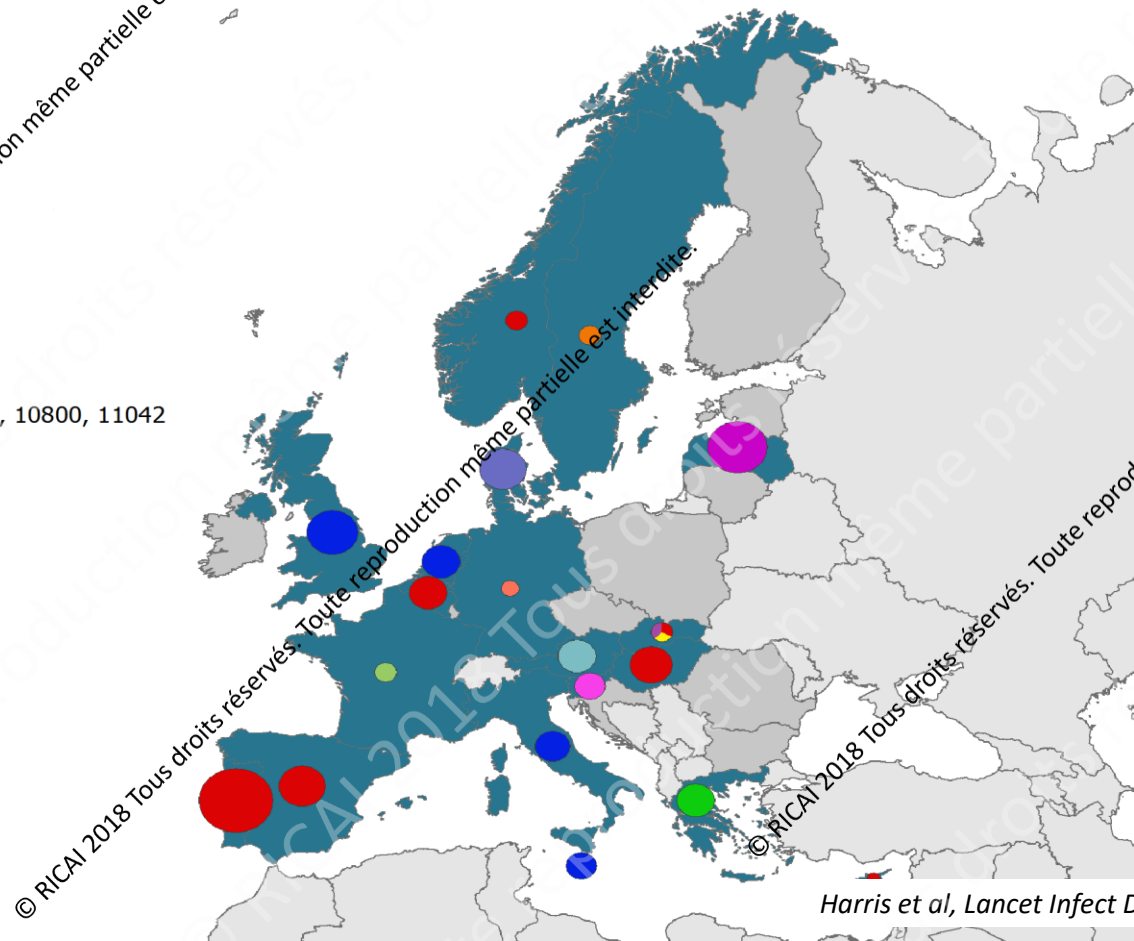
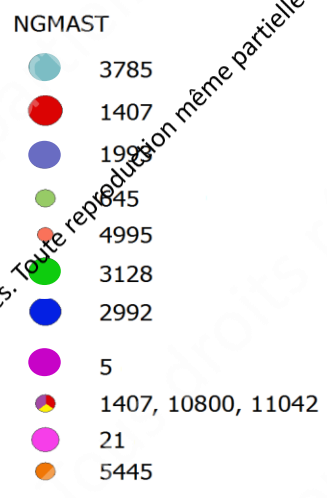
- 21 pays participants
- 50 isolats par pays
- 1218 isolats sept à nov 2013

■ Pays participants

- ✓ Séquençage haut débit
- ✓ NG-MAST & MLST *in silico*
- ✓ Analyse phylogénétique core génome



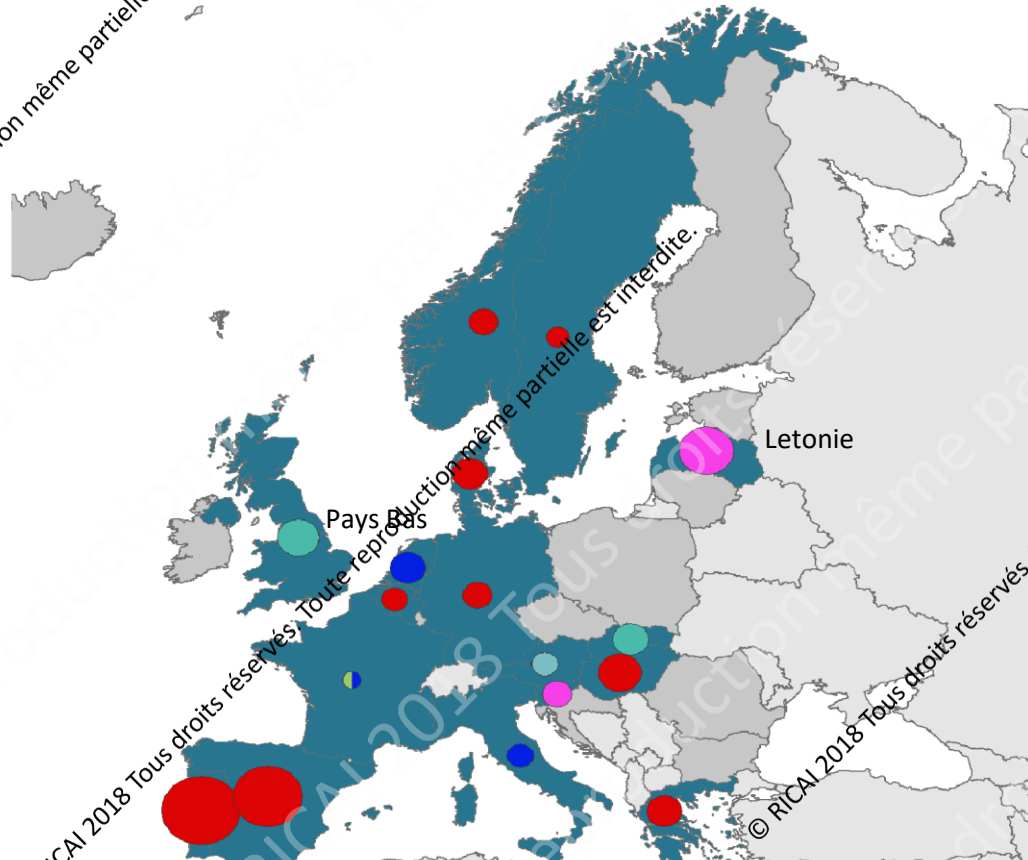
NG-MAST par pays (2013)



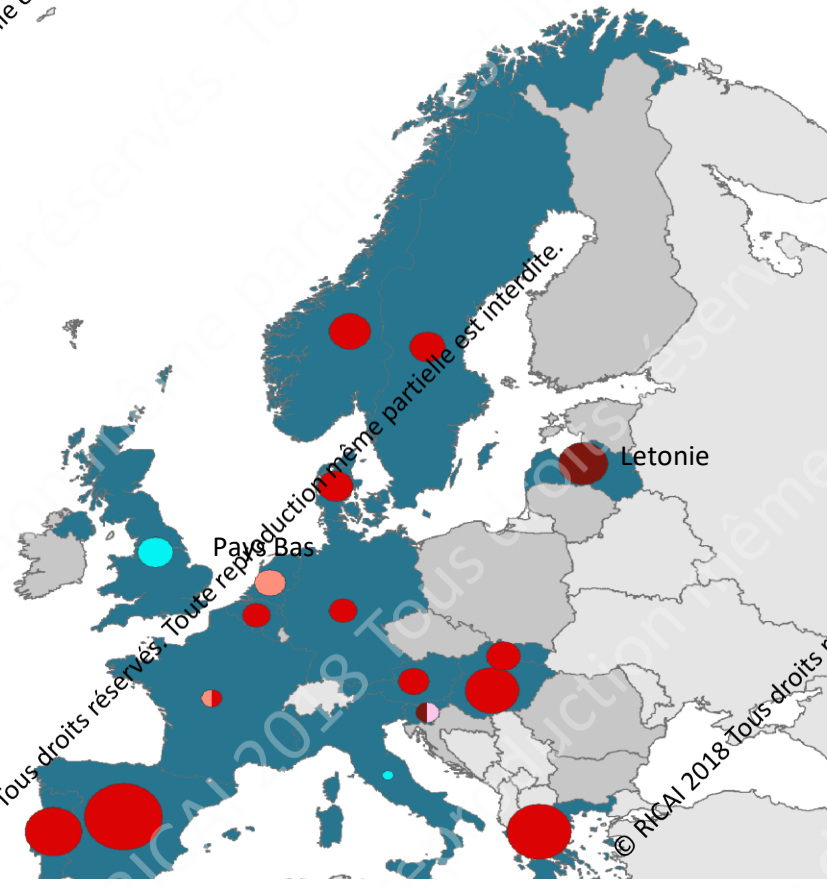
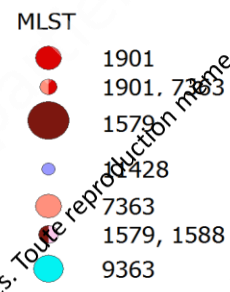
Génogroupe par pays (2013)

Génogroupes

- G3785
- G1407
- G645, G2992
- G2992
- G51
- G21



MLST par pays (2013)

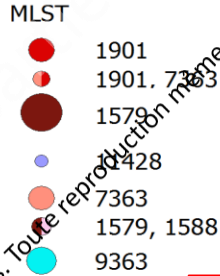


© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

MLST par pays (2013)



Importance de bien définir les réseaux de surveillance et le mode de recueil des souches et des données épidémiologiques



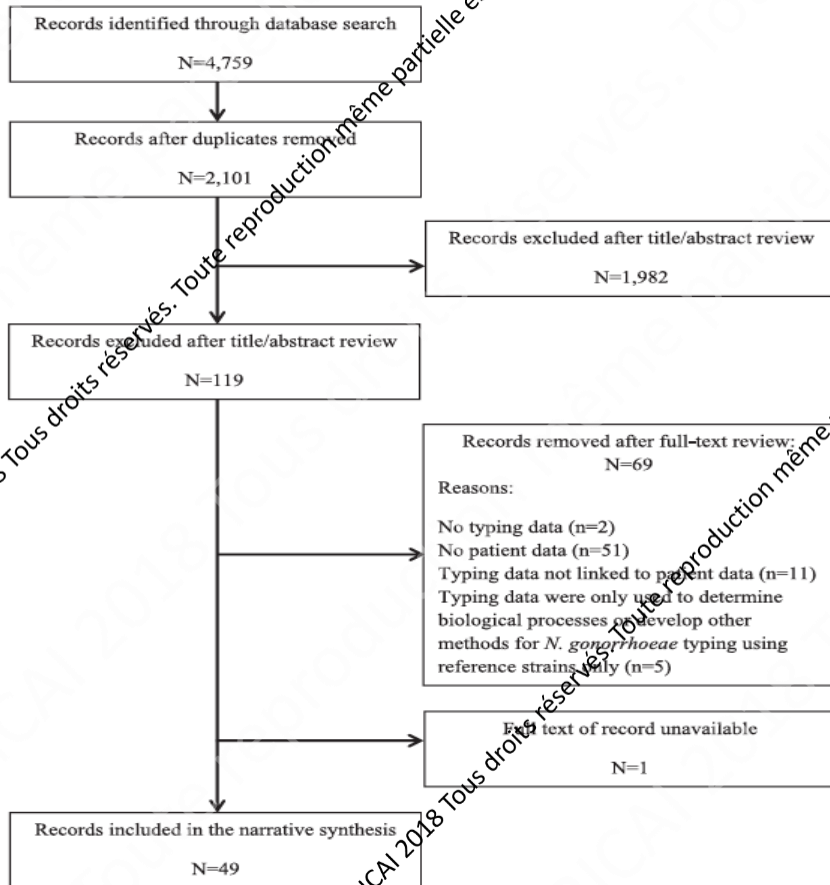
Isolats de gonocoques qui circulent dans la population MSM et population hétérosexuelle

© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA1 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Métaanalyse : 4759 articles



37% en UK
6 à 3326 isolats

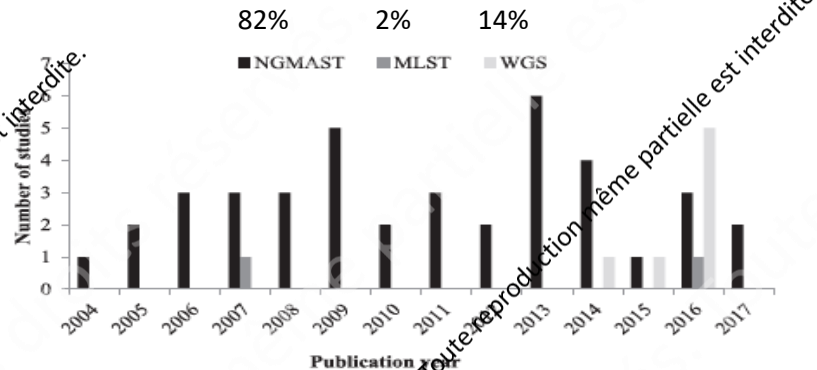
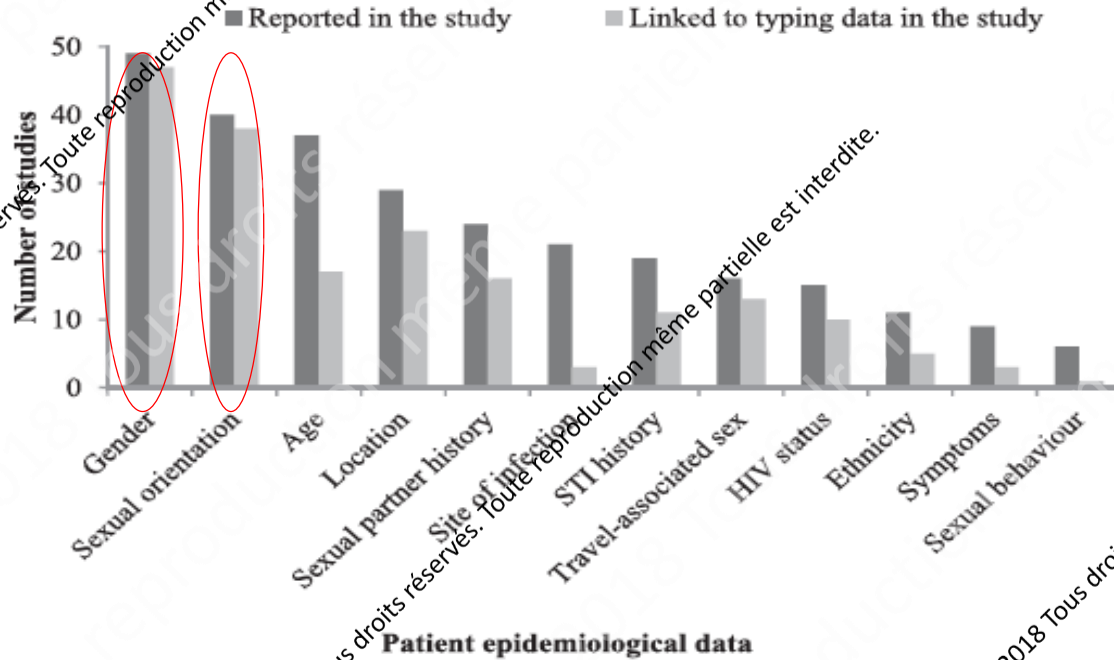


Fig. 2. Number of studies by typing method over time (N = 49).

Métaanalyse : 49 articles



Des données épidémiologiques au niveau du patient ont été utilisées pour caractériser et comparer les infections

Orientation sexuelle et clonalité

38 études → 87% des études enregistraient une différence de ST entre populations MSM et patients hétérosexuels

- Association significative entre génogroupes et genre (Horn et al).
 - G25 et G387 prédominant femmes
 - G1407 et G2992 prédominant hommes
 - G51 jeunes hétérosexuels
- Le même NG-MAST peut être associé à des orientations sexuelles différentes à une période donnée
 - ST210 associé aux hétérosexuels Glasgow (2003) (Abu-Rajab et al.)
 - ST210 associé aux MSM Londres (2004) (Choudhury et al., n=2045)

- Le même NG-MAST peut être associé à des orientations sexuelles différentes dans le temps

Clone prévalent G1407 associé à la résistance au cefixime

✓ **MSM** 2009-2010 : Eurogasp G1407 associé à MSM ($p=0,003$) >25 ans

✓ **Hétérosexuels**

- 2013 : Eurogasp G1407 ($p<0,0001$) et plus âgés 45 ans ($p=0,04$)
- 2017 : Espagne : (Serra-Pladevall et al) G1407 ($p=0,0002$)

- Association significative de NG-MAST et orientation sexuelle

- ✓ MSM (UK) – NG-MAST (Cole et al. (n=502))

Séquence type ST4, ST64, ST147 et ST1634 et associés vs hétérosexuels

- ✓ MSM (Espagne) – Genogroupe (Serra-Pladevall et al)

G2400 (p=0,0005)

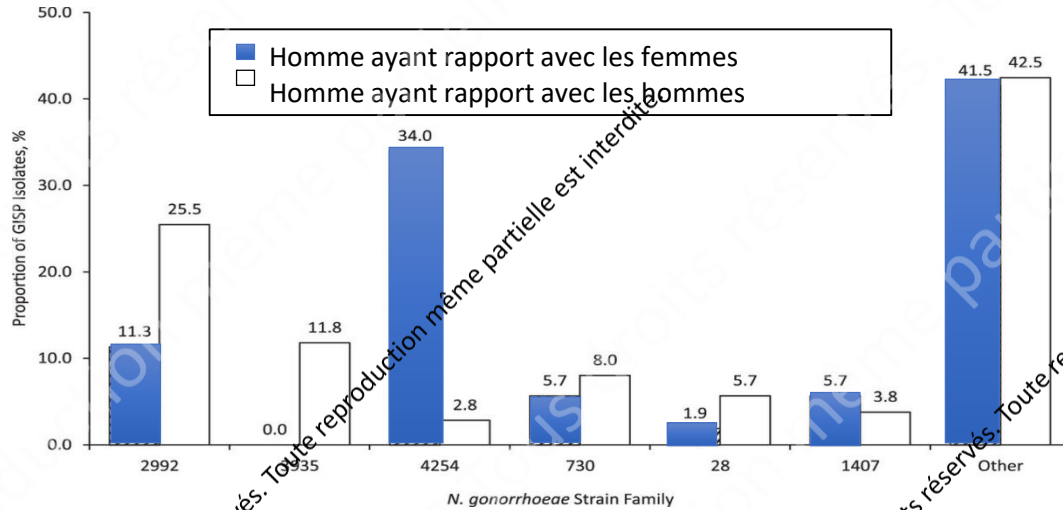
G2992 (p=0,0488)

- ✓ Hétérosexuel et genogroupe (Serra-Pladevall et al)

G1407 (p=0,0002)

Orientation sexuelle et clonalité

- Sous groupe en fonction des pratiques sexuelles chez MSM
San Francisco 2009 (Bernstein et al) (n=265)



ST2992 : MSM avec uniquement sexe oral

ST4254 : MSW

Variétés de NG-MAST : MSM avec nombreux partenaires sexuels

10 études → aucunes ne trouvent un résultat identique

Pas d'association entre HIV + et les souches typées (Bernstein et al., Cheng et al)

probablement dû aux différences de population et aux comportements sexuels de ces populations étudiées.

N. gonorrhoeae était plus susceptible de se transmettre entre deux patients séropositifs qu'entre un patient séropositif et un patient séronégatif (Didelot et al)

13 études →

- ST unique plus susceptible d'avoir eu des contacts sexuels récents en dehors de la région locale → souches d'importation (Palmer, Choudhury)
- ST avec une clonalité plus susceptibles d'avoir été acquis dans la région locale ou issus de patients n'ayant pas déclaré de rapports sexuels à l'étranger (Martin, Fernando).

Isolats de gonocoques résistants aux antibiotiques vs sensibles

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résistance cefixime (2017)

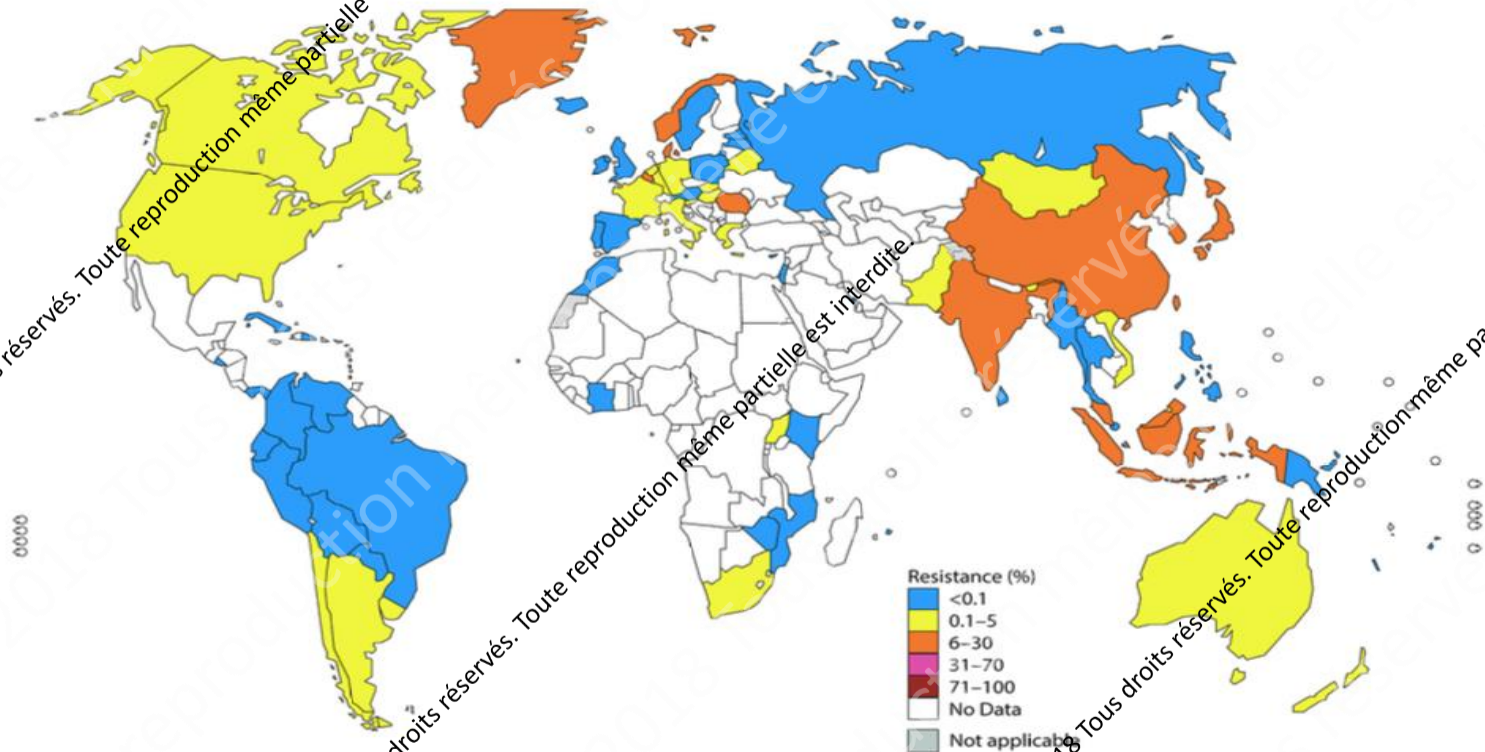


Fig 1. The percentage (%) of isolates with decreased susceptibility or resistance to extended-spectrum cephalosporin (ESC) (cefixime and/or ceftriaxone) according to the most recent World Health Organization (WHO) Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) data (2014 for most countries, but for a few countries, only 2011–2013 data were available). Note: The areas in grey are disputed territories (e.g., Western Sahara, Jammu, and Kashmir), and no antimicrobial resistance (AMR) data are available from these regions.

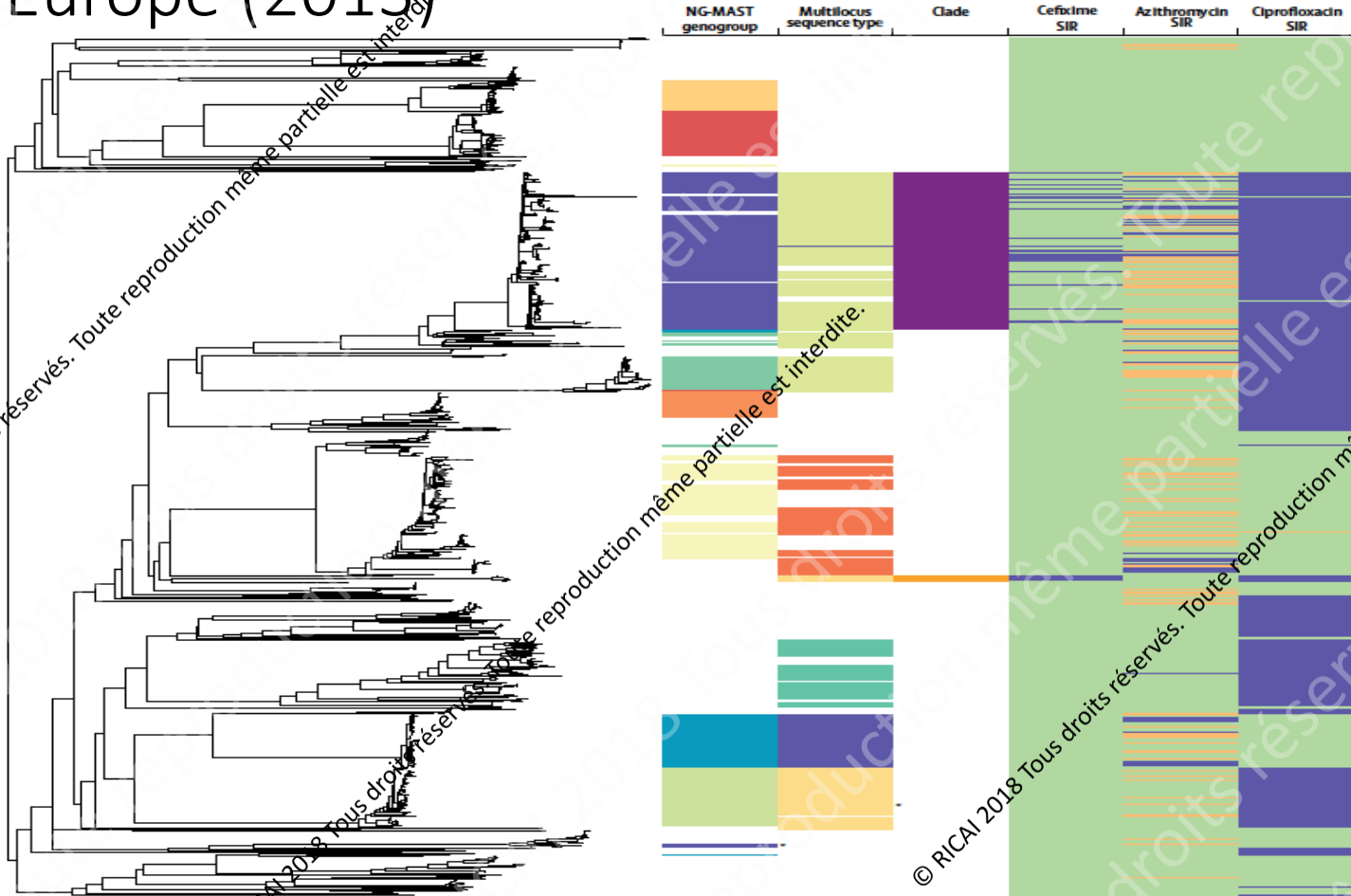
Surveillance de la résistance du gonocoque en Europe en 2013

- 21 pays participants
- 50 isolats par pays
- 1218 isolats sept à nov 2013
 - ✓ Séquençage haut débit
 - ✓ Analyse *in silico* des déterminants de résistance aux antibiotiques
- Cefixime 5% [2%-23% (Grèce)]

■ Pays participants



Europe (2013)

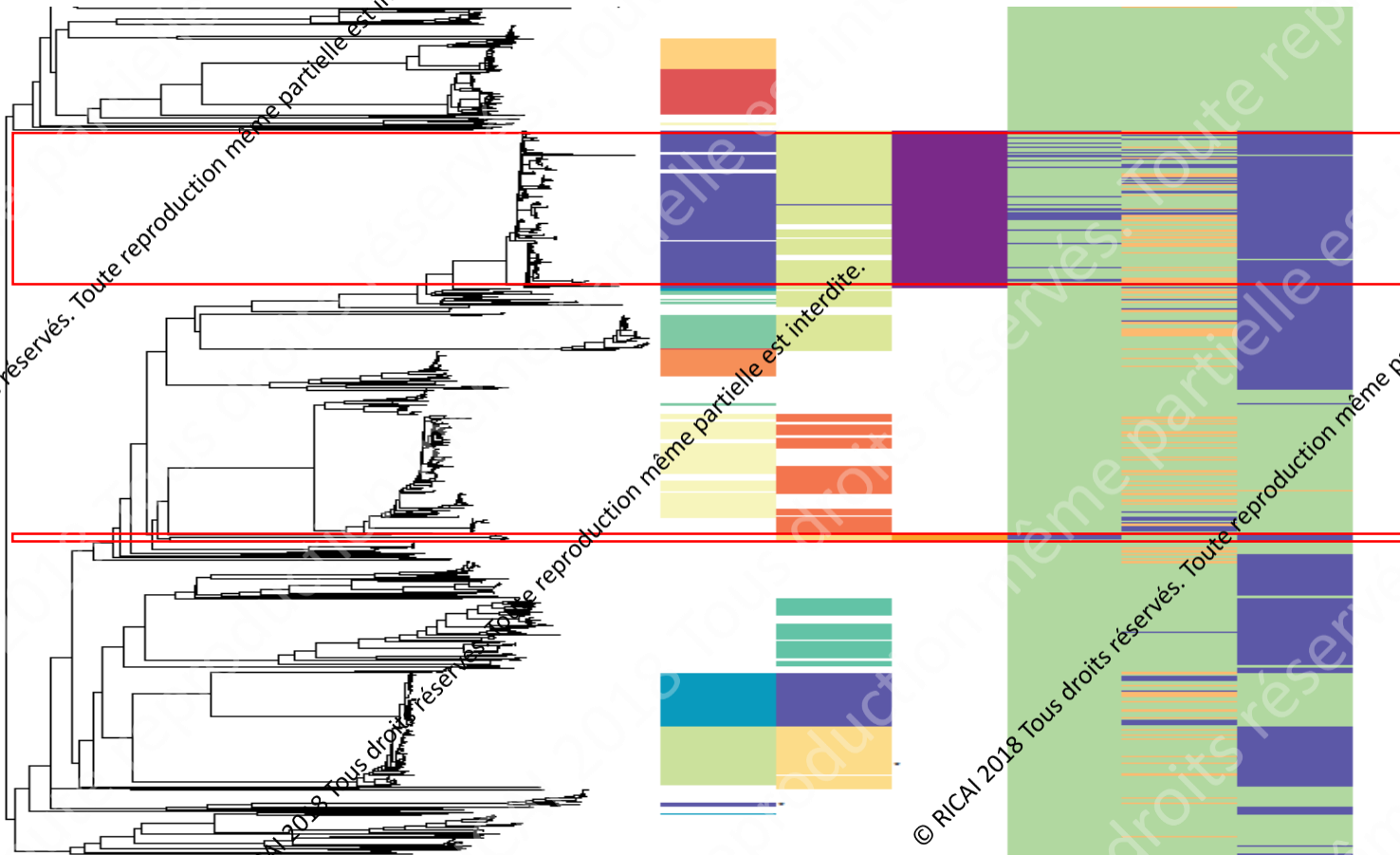


© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

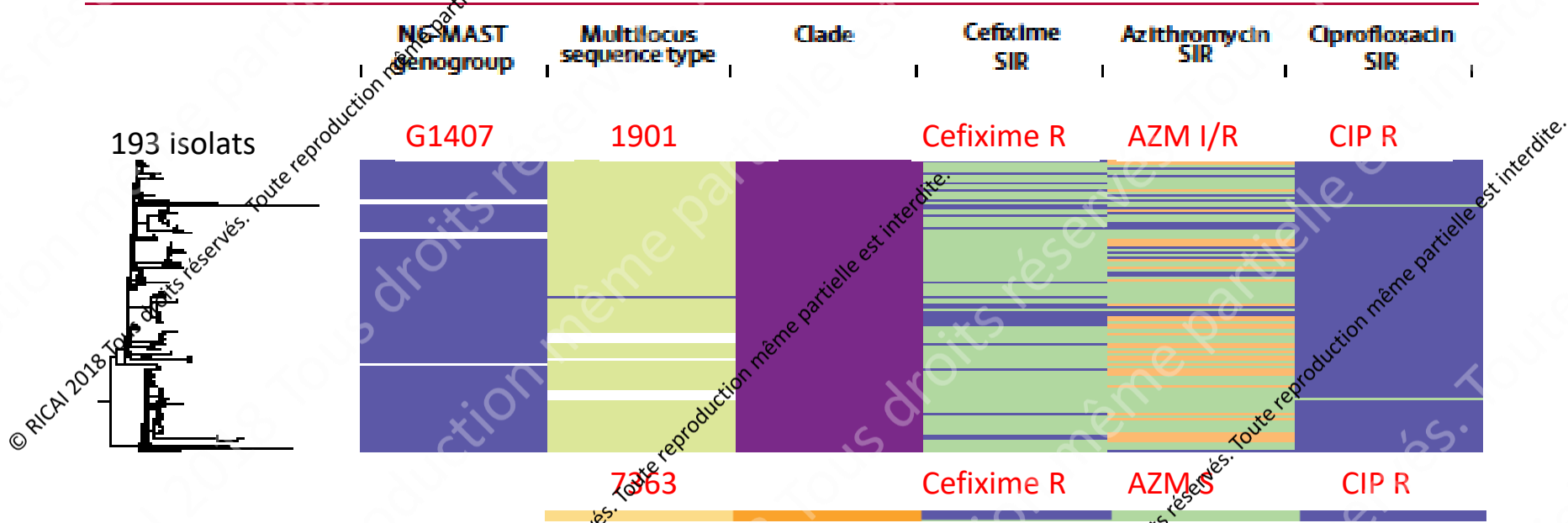
Europe (2013): clone cefixime R



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

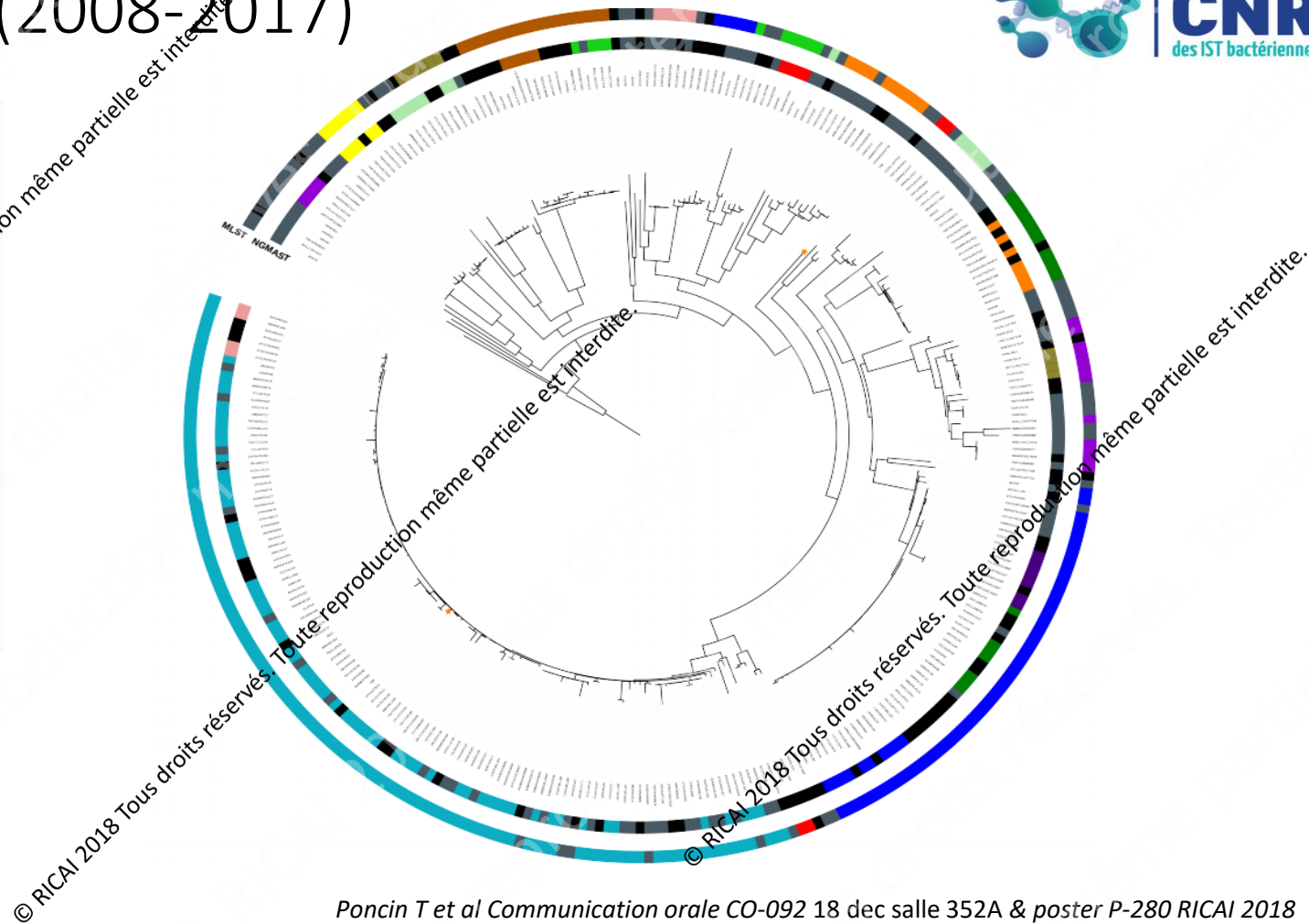
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Clade I : Le génogroupe ST1407 et MLST 1901 a été associé aux souches : (i) SD au cefixime (CMI_S ≥ 0.125 mg/L), (ii) CMI modale de la ceftriaxone à 0.047 mg/L, (ii) résistance à la ciprofloxacine (p < 0.001) (iii) SD à l'azithromycine (breakpoints proches)

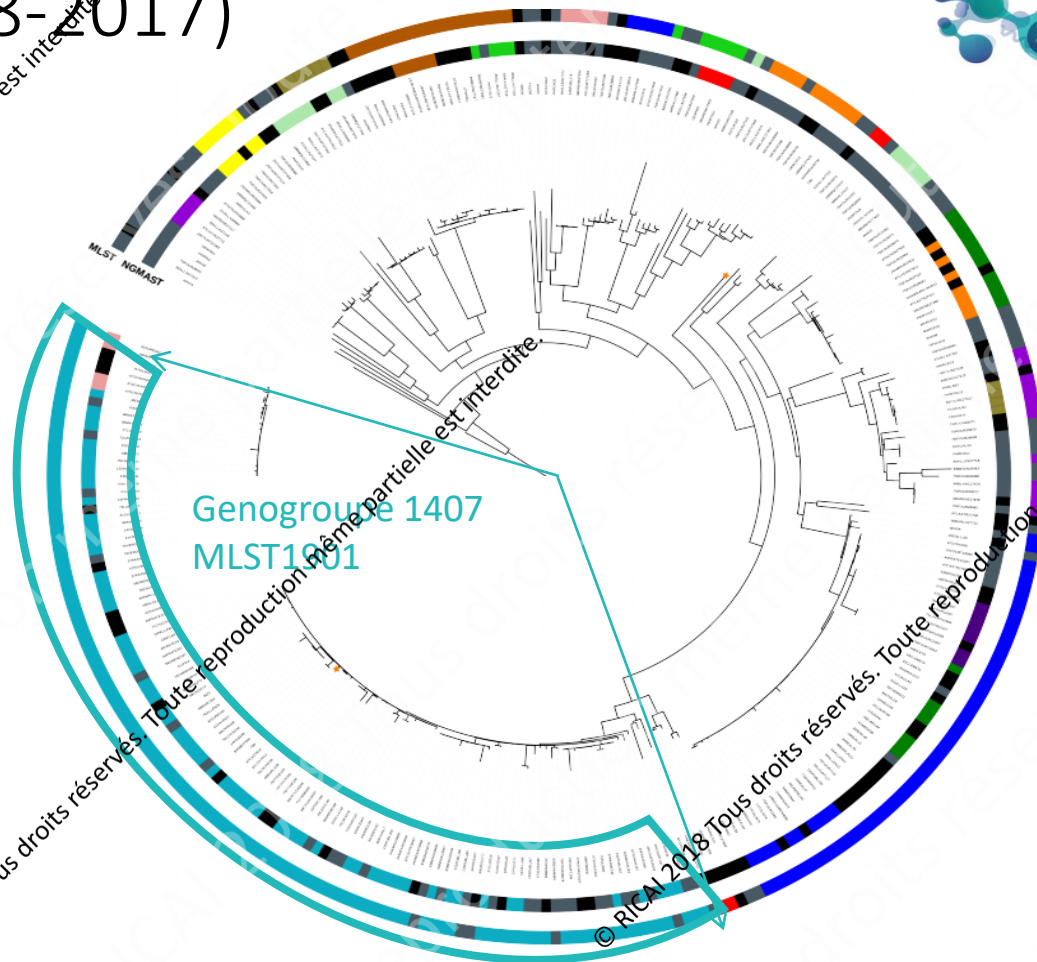
Clade II : nouvel MLST

NGMAST	MLST
NGMAST2	MLST1579
NGMAST645	MLST1588
NGMAST1407	MLST1599
NGMAST3168	MLST1921
NGMAST3806	MLST7363
NGMAST5441	MLST7822
NGMAST5624	MLST7827
NGMAST5793	MLST8143
NGMAST1103	MLST8156
NGMAST12461	MLST9363
NGMAST12302	MLST11516
NGMAST13113	MLST11975
NGMAST13876	MLSTNew
NGMASTNew	Autres
Autres	



315 souches activités CNR

NGMAST	MLST
NGMAST2	MLST1579
NGMAST645	MLST1588
NGMAST1407	MLST1599
NGMAST3168	MLST1901
NGMAST3806	MLST7363
NGMAST5441	MLST7822
NGMAST5624	MLST7827
NGMAST5793	MLST8143
NGMAST1103	MLST8156
NGMAST1461	MLST9363
NGMAST12302	MLST11516
NGMAST13113	MLST11975
NGMAST13876	MLSTNew
NGMASTNew	Autres
Autres	

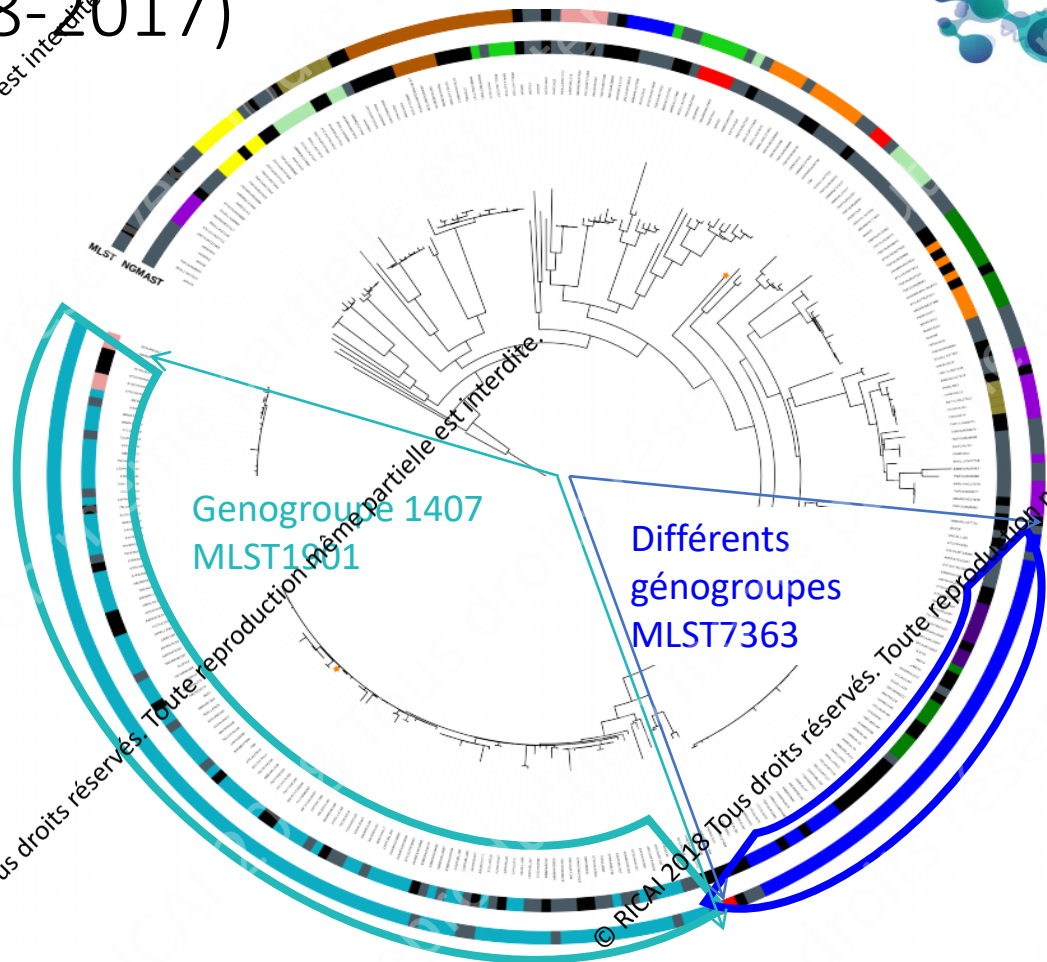


315 souches activités CNR

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

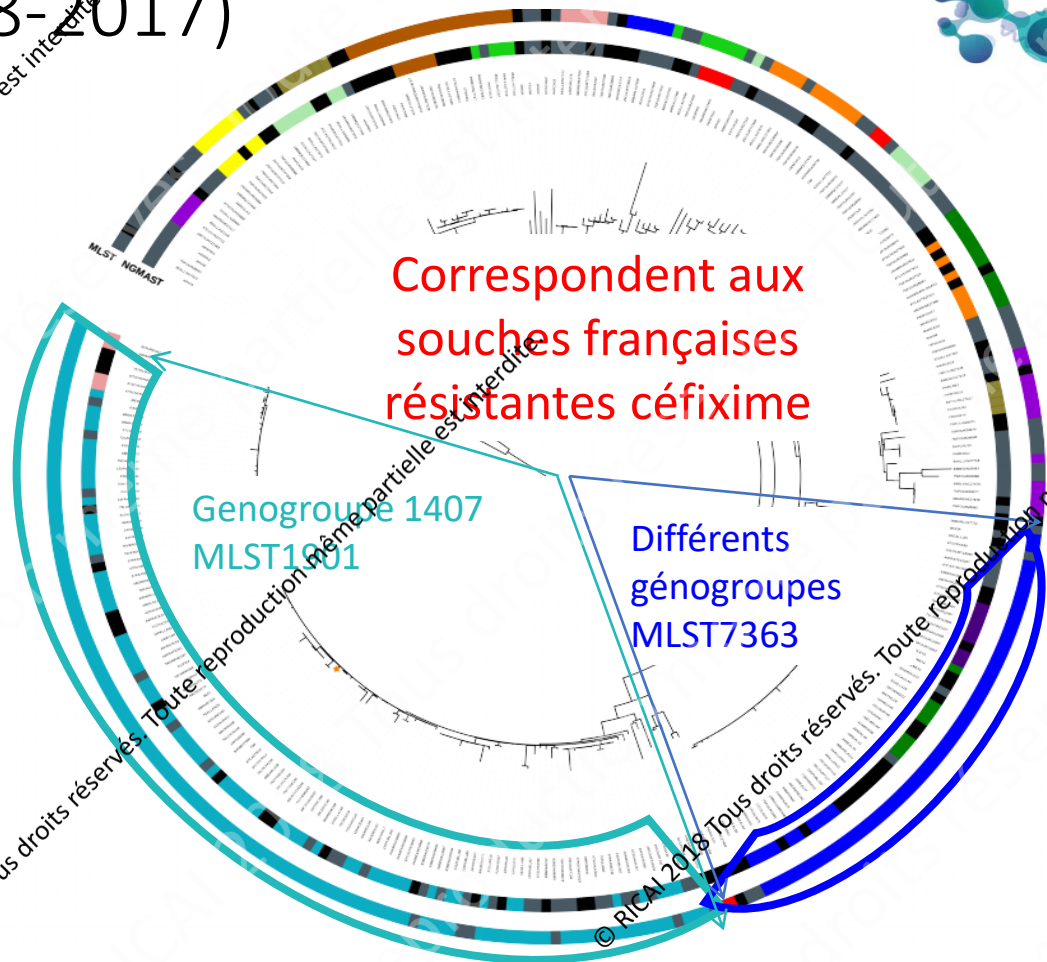
NGMAST	MLST
NGMAST2	MLST1579
NGMAST645	MLST1588
NGMAST1407	MLST1599
NGMAST3168	MLST1901
NGMAST3806	MLST7363
NGMAST5441	MLST7822
NGMAST5624	MLST7827
NGMAST5793	MLST8143
NGMAST1103	MLST8156
NGMAST1461	MLST9363
NGMAST12302	MLST11516
NGMAST13113	MLST11975
NGMAST13876	MLSTNew
NGMASTNew	Autres
Autres	

315 souches activités CNR



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

NGMAST	MLST
NGMAST2	MLST1579
NGMAST645	MLST1588
NGMAST1407	MLST1599
NGMAST3168	MLST1901
NGMAST3806	MLST7363
NGMAST5441	MLST7822
NGMAST5624	MLST7827
NGMAST5793	MLST8143
NGMAST1103	MLST8156
NGMAST1461	MLST9363
NGMAST12302	MLST11516
NGMAST13113	MLST11975
NGMAST13876	MLSTNew
NGMASTNew	Autres
Autres	



Correspondent aux souches françaises résistantes céfixime

Genogroupe 1407
MLST1901

Différents génogroupes
MLST7363

315 souches activités CNR

Résistance ciprofloxacine (2017)

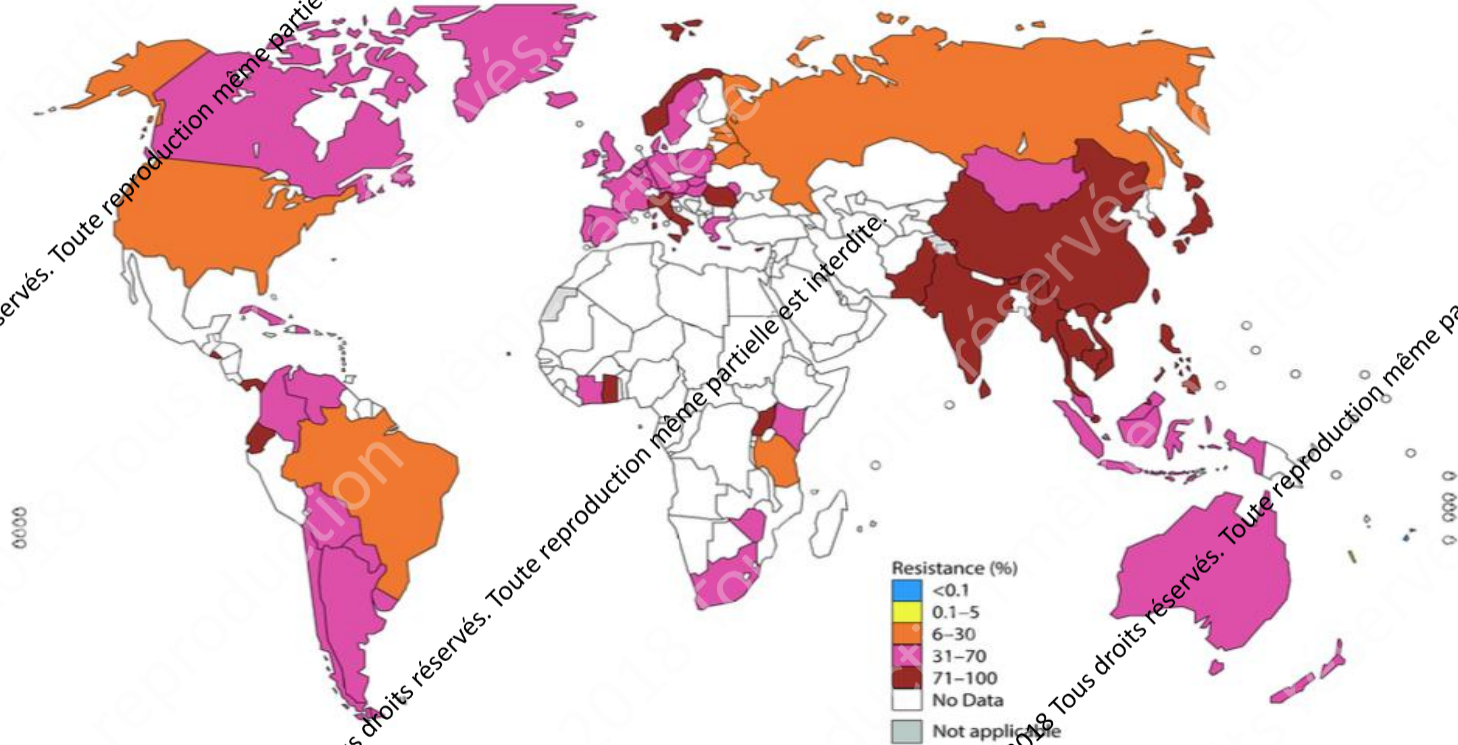
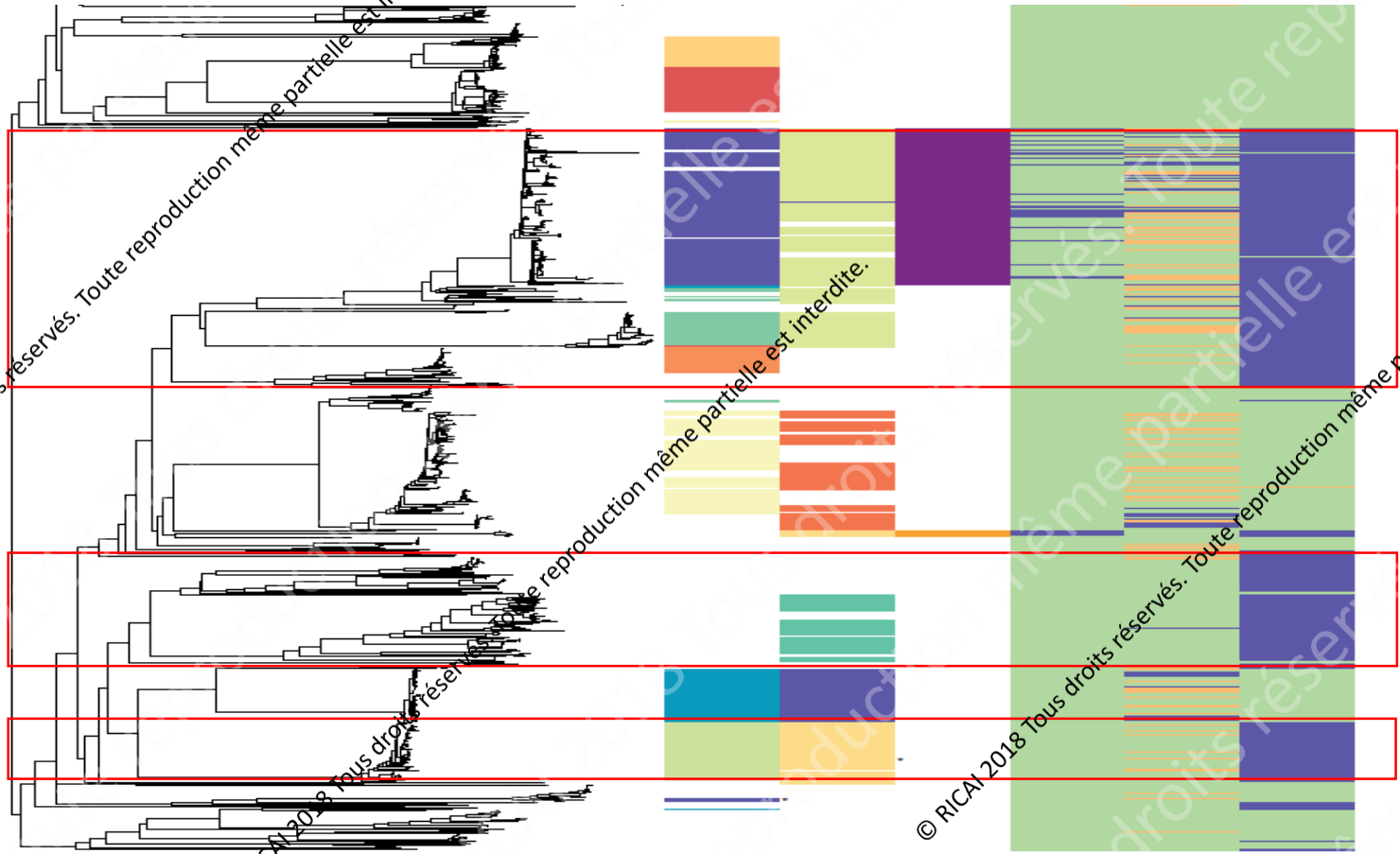


Fig 3. The percentage (%) of isolates with resistance to ciprofloxacin according to the most recent World Health Organization (WHO) Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) data (2014 for most countries, but for a few countries, only 2011–2013 data were available). Note: The areas in grey are disputed territories (e.g., Western Sahara, Jammu, and Kashmir), and no antimicrobial resistance (AMR) data are available from these regions.

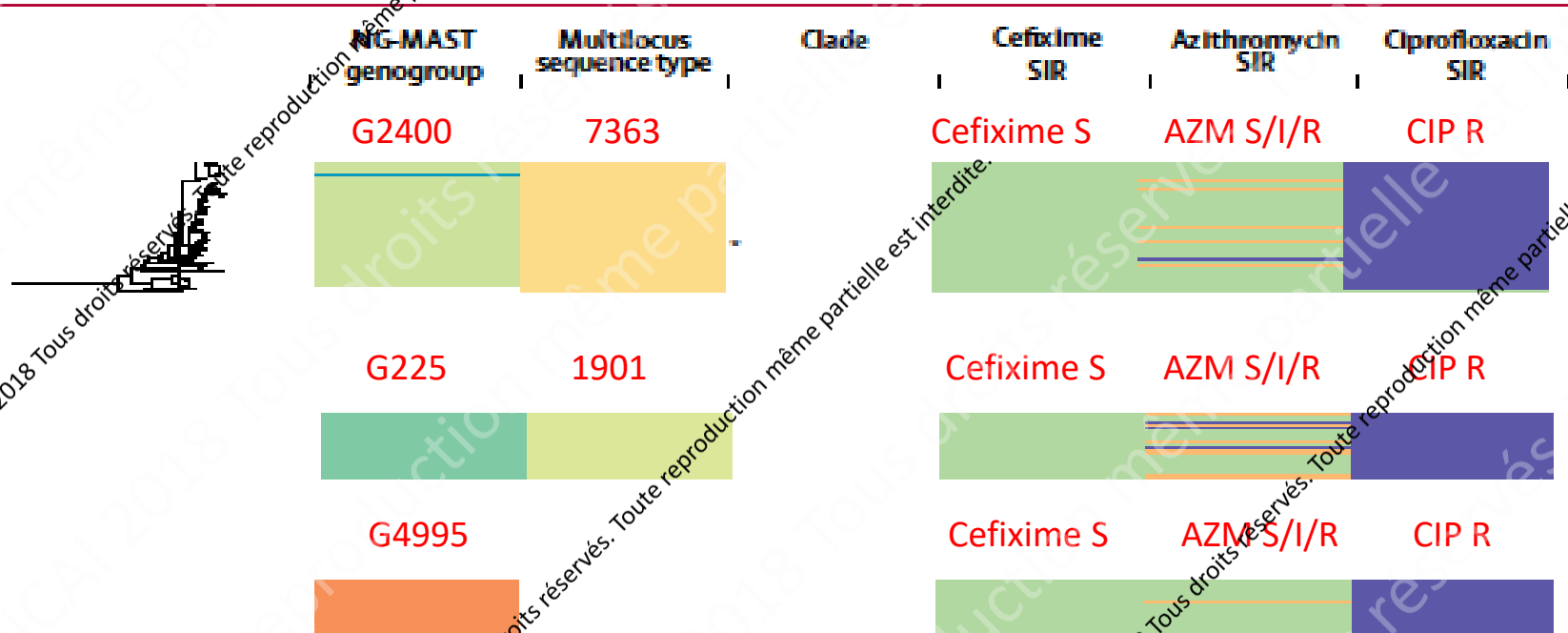
Europe (2013): clone quinolone resistant



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Les génogroupes 1407, 2400, 225, 4995 sont liés à la résistance aux fluoroquinolones

Résistance azithromycine (2017)

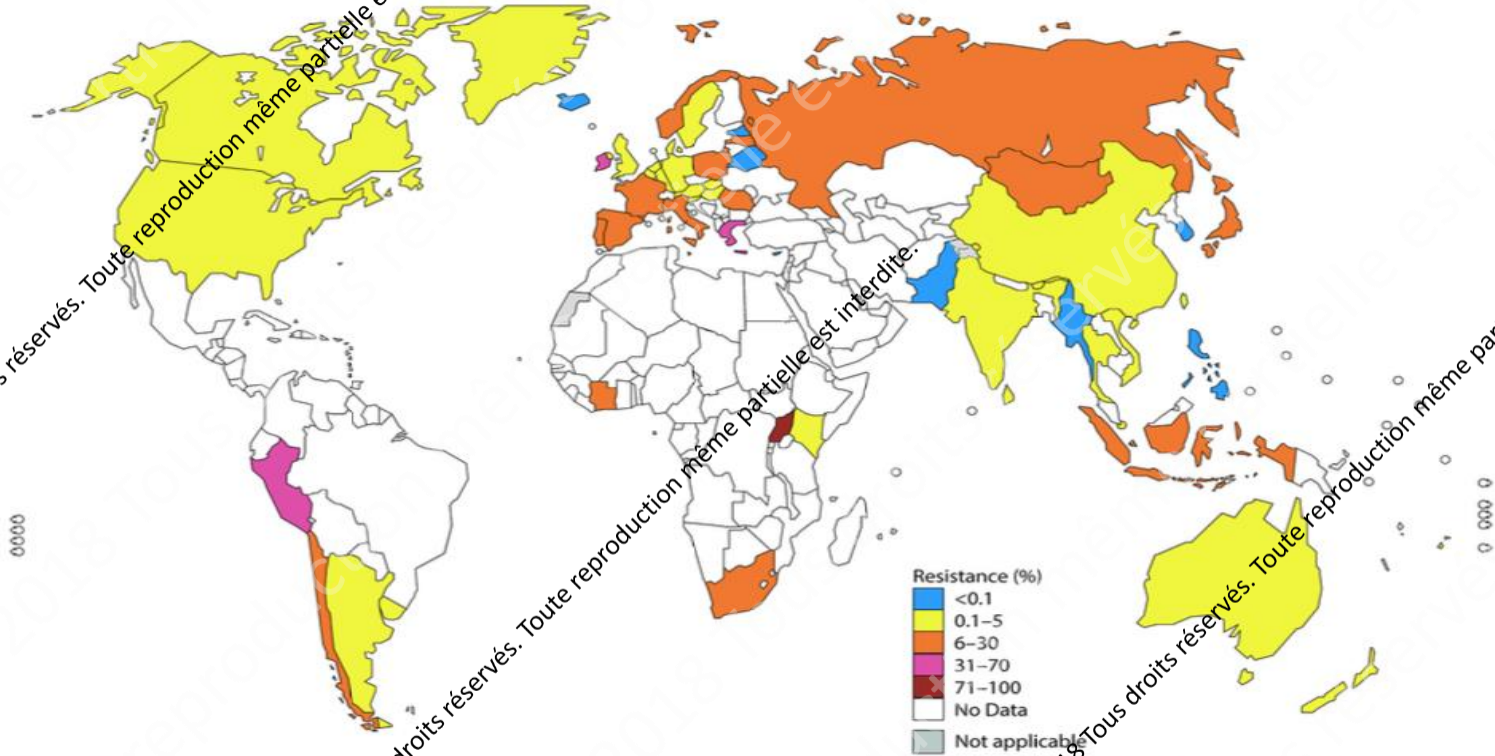
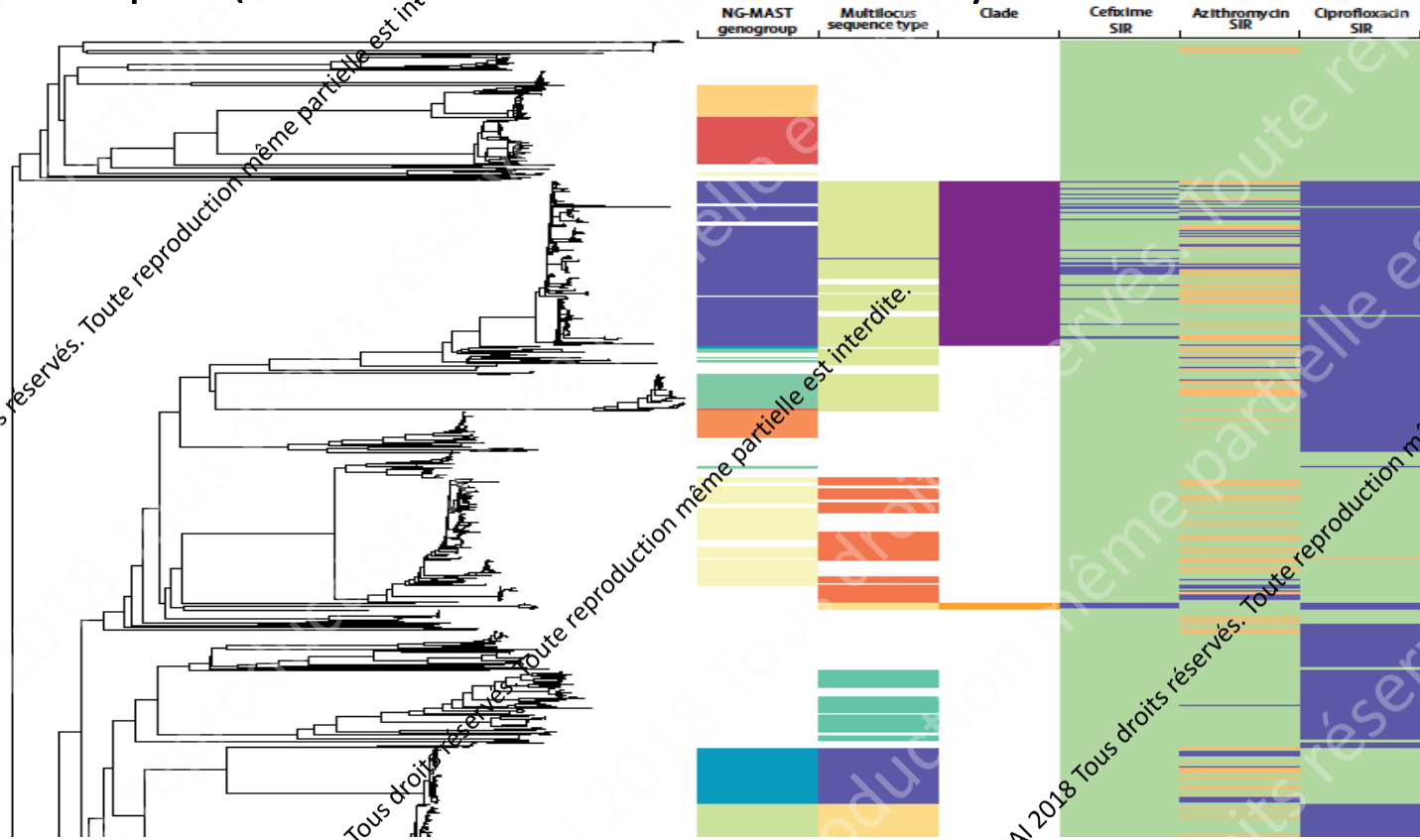


Fig 2. The percentage (%) of isolates with resistance to azithromycin according to the most recent World Health Organization (WHO) Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) data (2014 for most countries, but for a few countries, only 2011–2013 data were available). Note: The areas in grey are disputed territories (e.g., Western Sahara, Jammu, and Kashmir) and no antimicrobial resistance (AMR) data are available from these regions.

Europe (2013): clone azithromycine R



Pas de groupe particulièrement lié à la résistance l'azithromycine → Dispersion

- France : isolats azithromycine résistants 2014-15
→ 3 génogroupes majoritaires G1407 (multirésistant), G2400 (FQX R et TET R) et G21
- UK et Irlande : isolats azithromycine résistants NG-MAST ST9768

Haut niveau de résistance : mutations spontanées sous pression antibiotiques au niveau de la cible des macrolides ARNr 23S

Analyse des populations de patients

- Le génogroupe est très informatif pour le suivi des populations de gonocoque de même que le MLST
 - En 2004 : NG-MAST → genogroupe
 - En 2015 : NGS permet des comparaisons plus fines avec une analyse associée des déterminants de résistance.
- Certains génogroupes sont associés aux populations
 - MSM : G2400, G2992, G1407, ST210, ST3935
 - Hétérosexuels : G1407
 - Jeunes hétérosexuels : G51

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Analyse des populations de souches résistantes

- Multirésistance cefixime et quinolones

- G1407 / MLST 1901 (Europe)

- / MLST7363

- ST3435 / MLST1903

(émergence et diffusion récente)

3 clades de gonocoques MDR

- Résistance quinolone : liée à des clones circulants chez MSM (G2400, G4995), hétérosexuels (G1407) ou indéterminés (G225, G21)

- Résistance azithromycine : non lié à un clone

- Des études de **typage** manquent dans de nombreuses populations
 - Chez les populations migrantes, africaines, transgenres, milieu carcéral et les travailleuses du sexe
 - Comparaison patients symptomatiques et asymptomatiques : notion de génogroupe plus virulent
- Evolution des réseaux du **CNR IST bactériennes en France** affiliés aux Ceggid
 - ✓ Correspondance entre population et souches
 - ✓ Recueil de données en collaboration avec SPF

Équipe du CNR IST bactériennes

Equipe Bordeaux

Pr Cécile Bébear

Equipe Paris (Cochin)

Pr Nicolas Dupin

Equipe St Louis

Ingénieurs : Aymeric Braille, Mary Mainardis

Bio-informaticienne : Manel MÉRIMÈCHE

Plateforme de Séquençage St Louis : Séverine Mercier-Delarue

Plateforme d'analyse Bioinformatique AHPH : Alban Lermine

Thibaut Poncin, Nathalie Schnepf, Myriem Agsous, Hervé Jacquier, Agathe Goubard, Anna Belkacem, Emmanuelle Cambau

Santé Publique France

Florence Lot, Ndeindo Ndeikoundam, Delphine Viriot

Microbiologistes and médecins participants au réseau Renago

Site internet : janvier 2019

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.