



38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse
RICAI 2018

Enquête nationale 2017 de surveillance des infections à gonocoque

Nathalie Schnepf^{1,2}, Aymeric Braille^{1,2}, Thibault Poncin^{1,2}, Manel Méricmèche^{1,2,3}, Clothilde Monin^{1,2},
Cécile Bébéar⁴, Béatrice Bercot^{1,2,5} & Réseaux gonocoque des hôpitaux.

1. APHP, Hôpital Saint-Louis, Unité de Bactériologie, Paris, France
2. Laboratoire expertise gonocoque associé au Centre National de Référence des IST bactériennes, GH Saint Louis Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France.
3. Plateforme de Bioinformatique de l'AP-HP, Institut Picpus, Paris, France.
4. Centre National de Référence des IST bactériennes, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux ; Université de Bordeaux, USC EA 3671 Mycoplasmal and chlamydial infections in humans Bordeaux, France.
5. Université Paris Diderot, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.



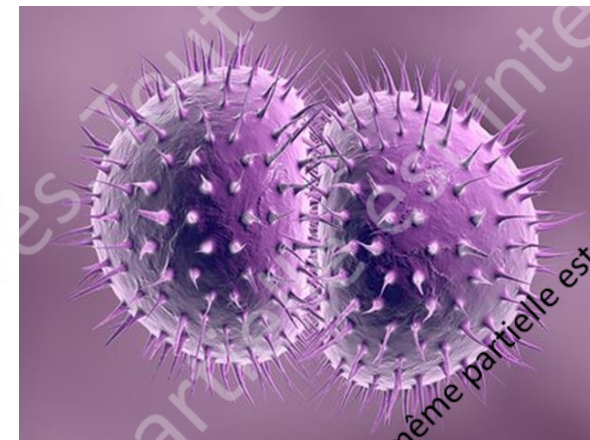
Neisseria gonorrhoeae

- Responsable d'Infections Sexuellement Transmissibles

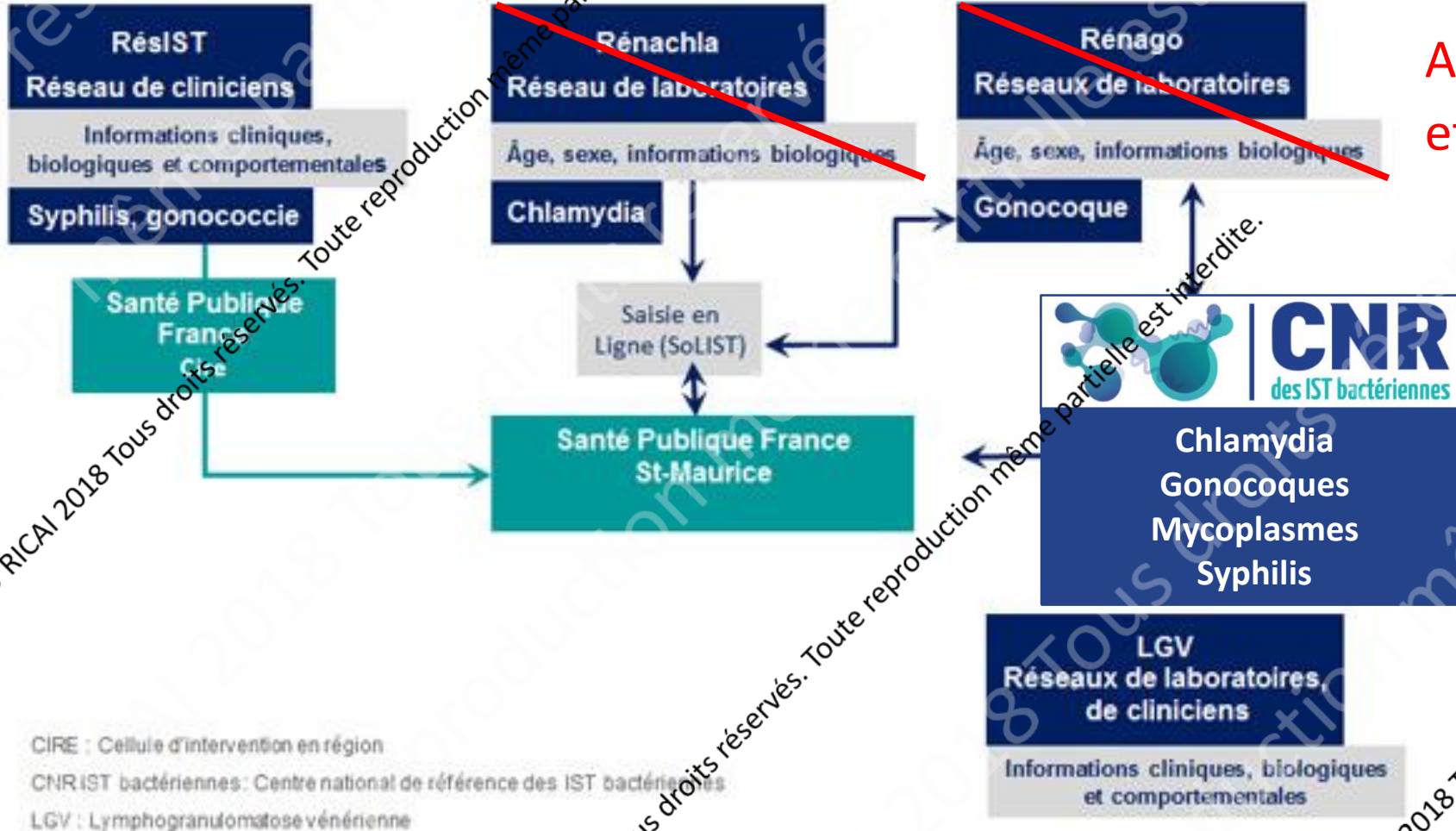
- Problème de santé publique :

→ gonocoque résistant au C3G et fluoroquinolones

- Surveillance des clones circulants dans le réseau européen Euro-Gasp de l'ECDC et dans le monde (liste prioritaire des bactéries à surveiller, OMS)



Surveillance du gonocoque en France



Arrêt des réseaux Rénachla et Rénago (sept 2018)

Enquêtes ponctuelles de surveillance :
CT/MG : 13 au 19/11/2017
NG : ENGON 2017 4 au 8/12/2017

CIRE : Cellule d'intervention en région
CNR IST bactériennes : Centre national de référence des IST bactériennes
LGV : Lymphogranulomatose vénérienne

Objectifs de l'enquête ENGON 2017

Effectuer une surveillance ponctuelle des infections génitales et extragénitales à gonocoque en France métropolitaine et DOM :

- Analyse de la résistance aux antibiotiques
- Typage des souches
- Recensement des modes de diagnostic utilisés (PCR vs culture)

Protocole de l'étude

- **123 LBM de métropole et DROM sollicités (4 au 8 décembre 2017)**
- **Collecte puis envoi groupé au CNR des IST (hôpital Saint-Louis, Paris) à + 4° C :**
 - **Souches de gonocoque obtenues en culture**
 - **Echantillons cliniques positifs en PCR gonocoque**
- **Fichier de données clinico-biologiques à compléter**

Analyse des souches et des échantillons positifs à gonocoque à l'hôpital Saint-Louis

Souches de gonocoque

Subculture à réception

Détermination des CMI (E-test, Biomérieux)

Azithromycine, pénicilline G, ceftriaxone, céfixime, ciprofloxacine, tétracycline

Séquençage à haut débit (NGS),

Technologie illumina (MiSeq, Illumina, San Diego, CA)

Etude *in silico* du génome :

NG-MAST

MLST

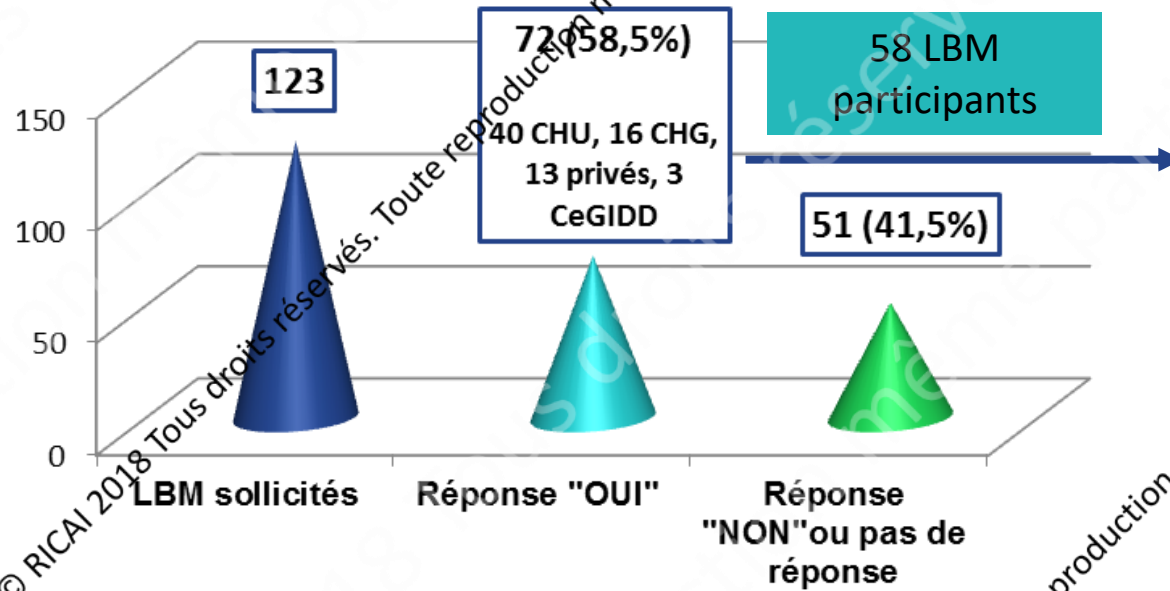
Déterminants moléculaires de résistance

Echantillons positifs en PCR

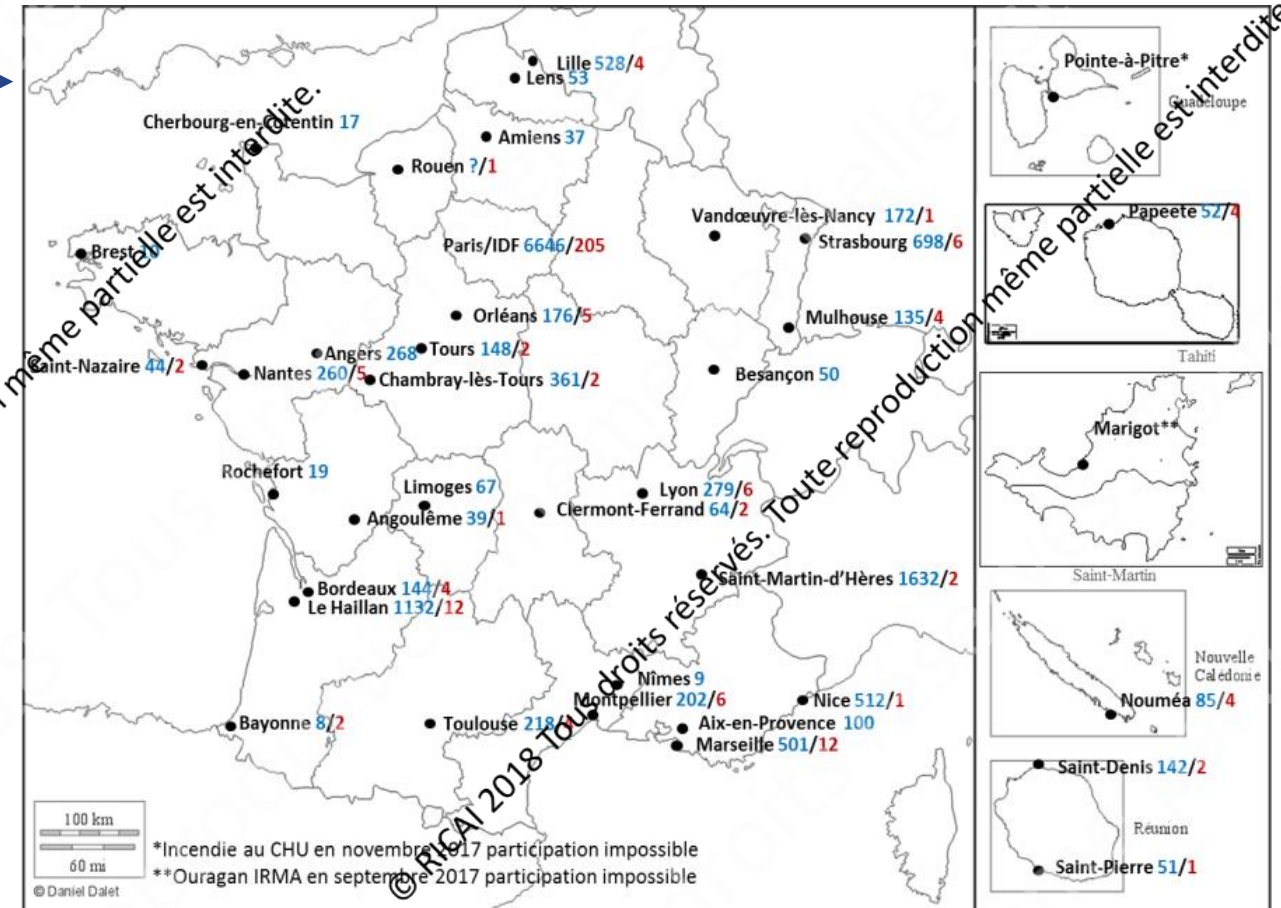
Extraction des acides nucléiques sur l'automate m2000sp (Abbott Molecular)

Résistance à la ciprofloxacine (trousse *ResistancePlus*® GC (SpeedX)) : résultats préliminaires

Répartition géographique des LBM participants, nombre d'échantillons inclus et taux de positivité à gonocoque



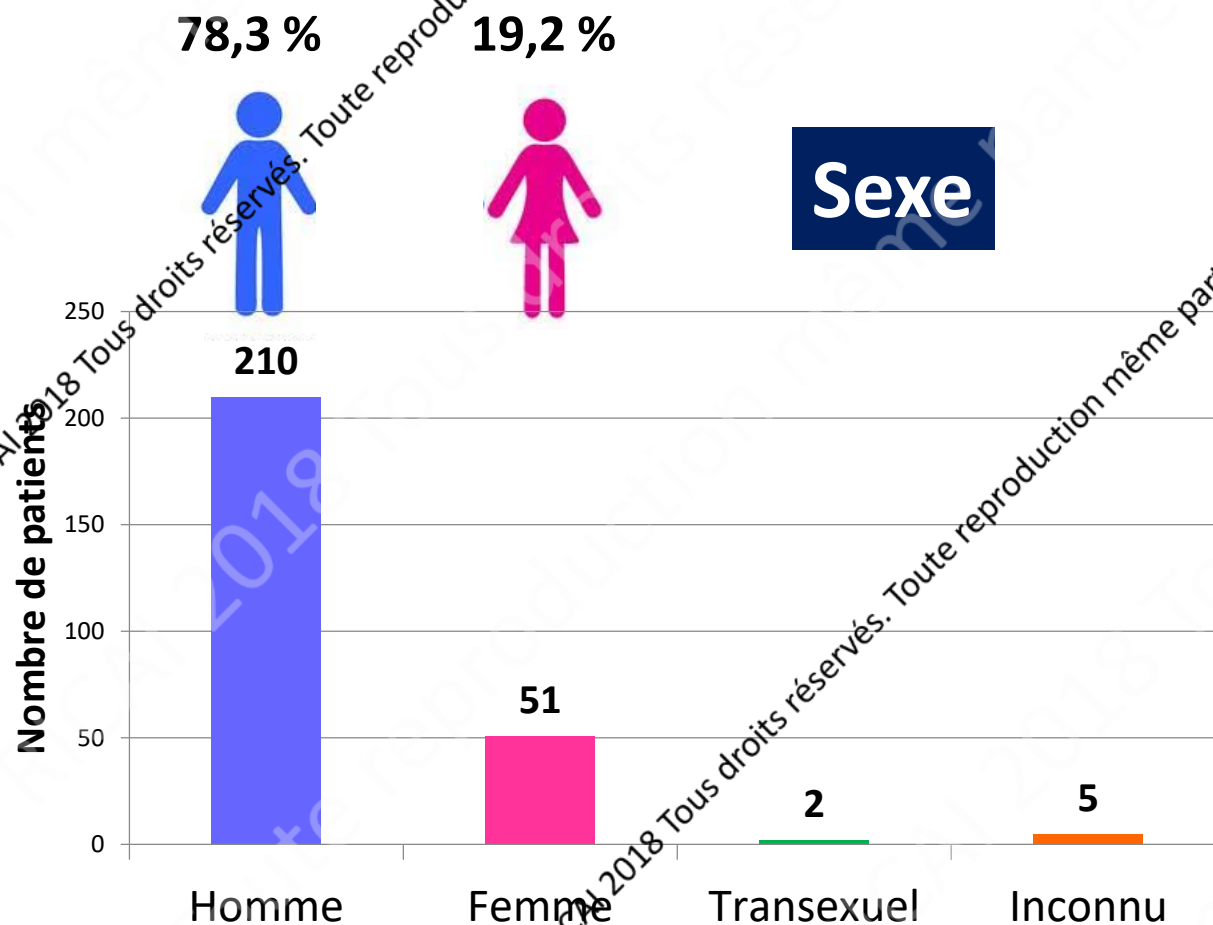
Répartition géographique des 58 LBM participants



	Nombre d'échantillons testés	Nombre de positifs pour le NG (%)
Total	14859	300 (2,0%)
PCR	11716 (78,8%)	268 (2,3%)
Culture	3143 (21,2%)	32 (1,0%)

Sexe et âge des patients

Les échantillons positifs à gonocoque (souches / PCR) proviennent de **268 patients**.

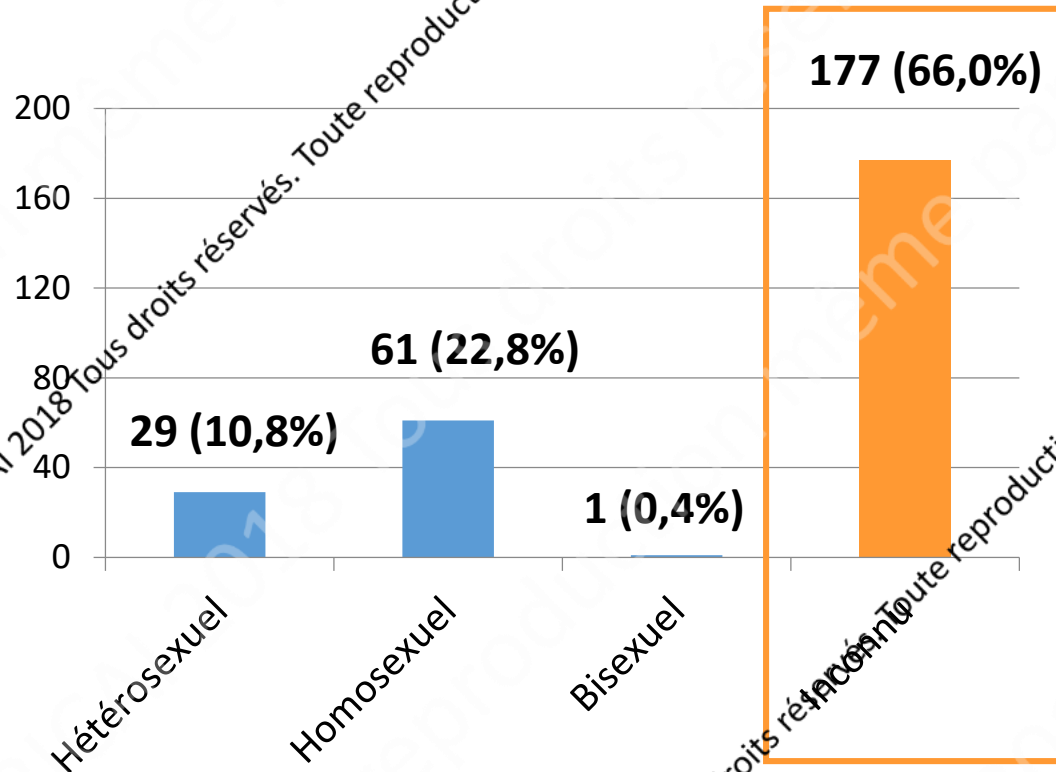


Age

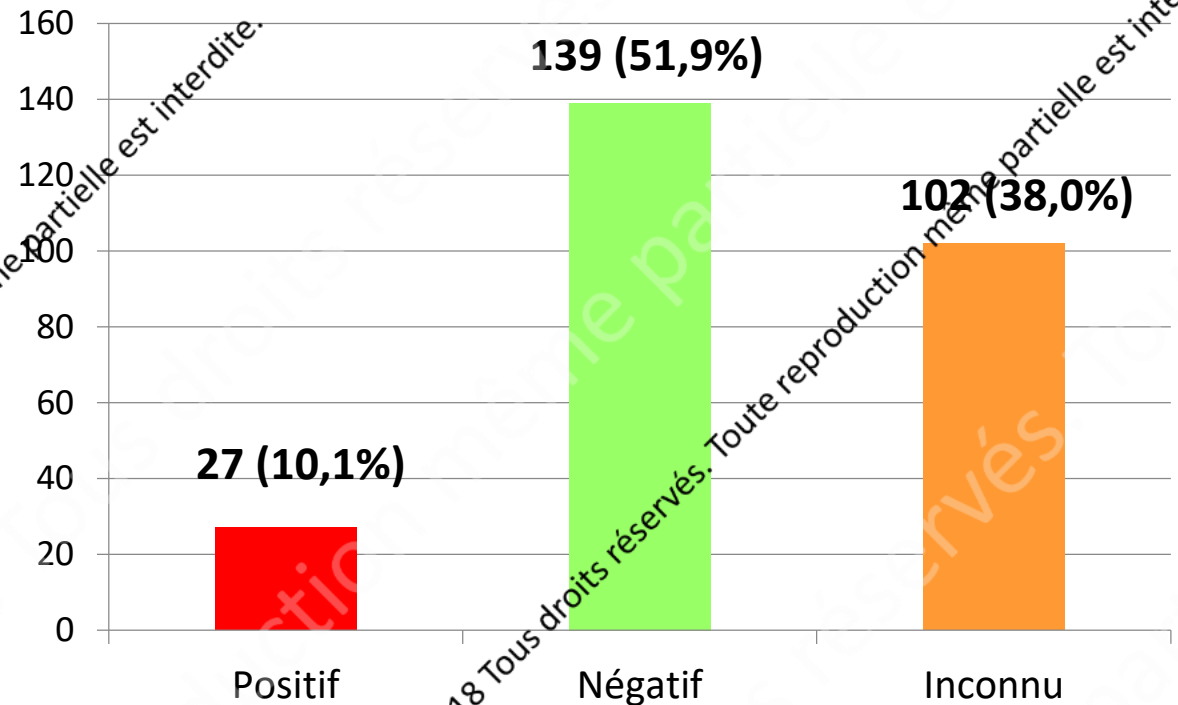
Age moyen : 31 ans
Age médian : 29 ans
Les 24-33 ans représentent 43,2% des patients.

Orientation sexuelle et statut VIH des patients

Orientation sexuelle

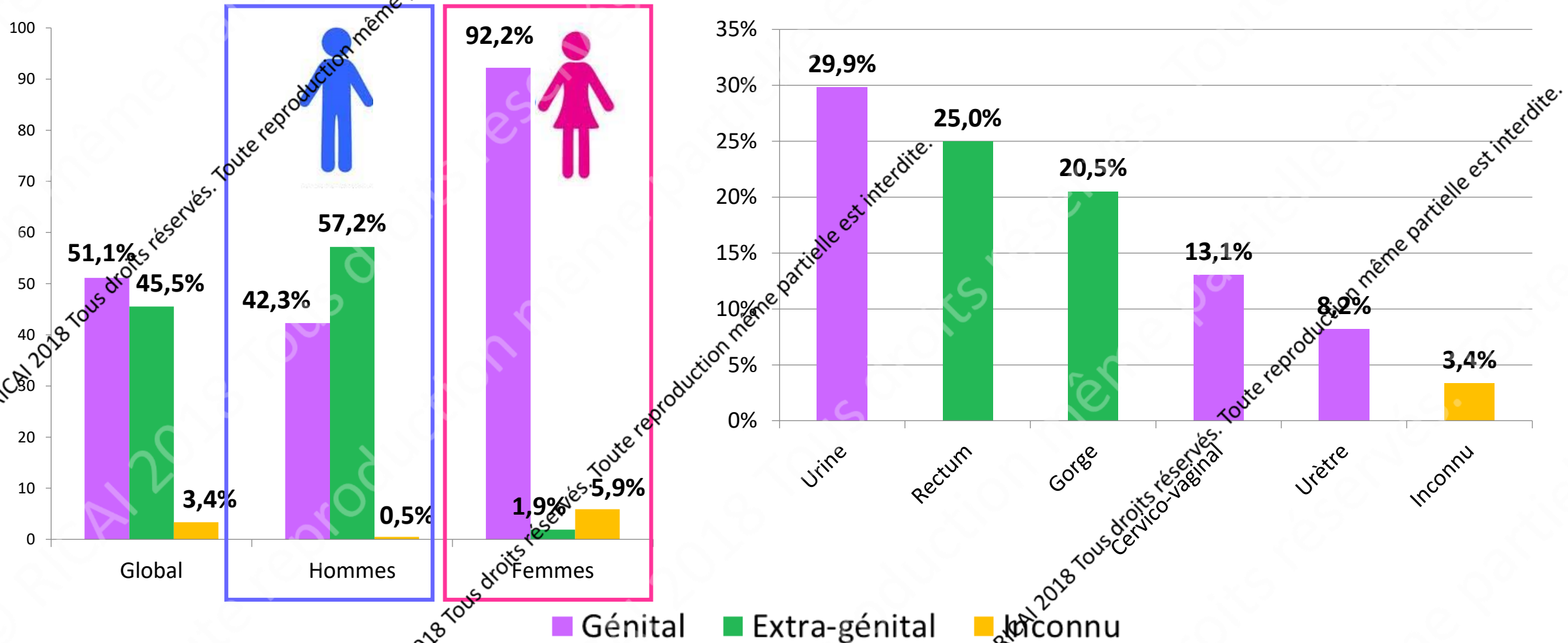


Statut VIH



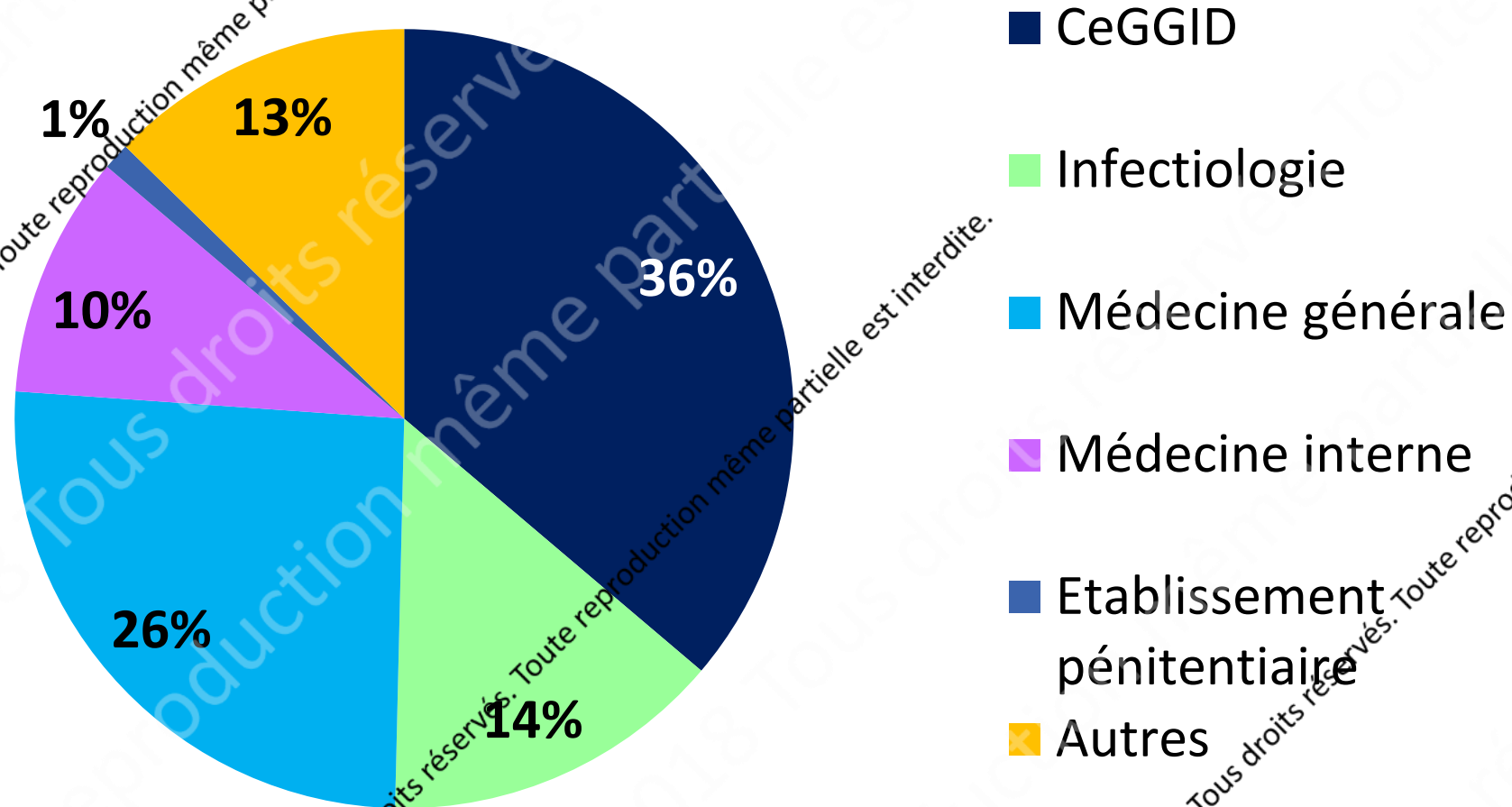
L'orientation sexuelle des patients est inconnue pour 66% des patients.
Taux de séropositivité VIH : 10,1% (statut inconnu : 38,0%).

Sites de prélèvement des souches et des échantillons positifs à gonocoque



Le site de prélèvement est génital dans 51,1% des cas.

Répartition des services prescripteurs



Les CeGGID et les services de médecine générale représentent 62% des prescripteurs.

Sensibilité des 25 souches de gonocoque aux antibiotiques

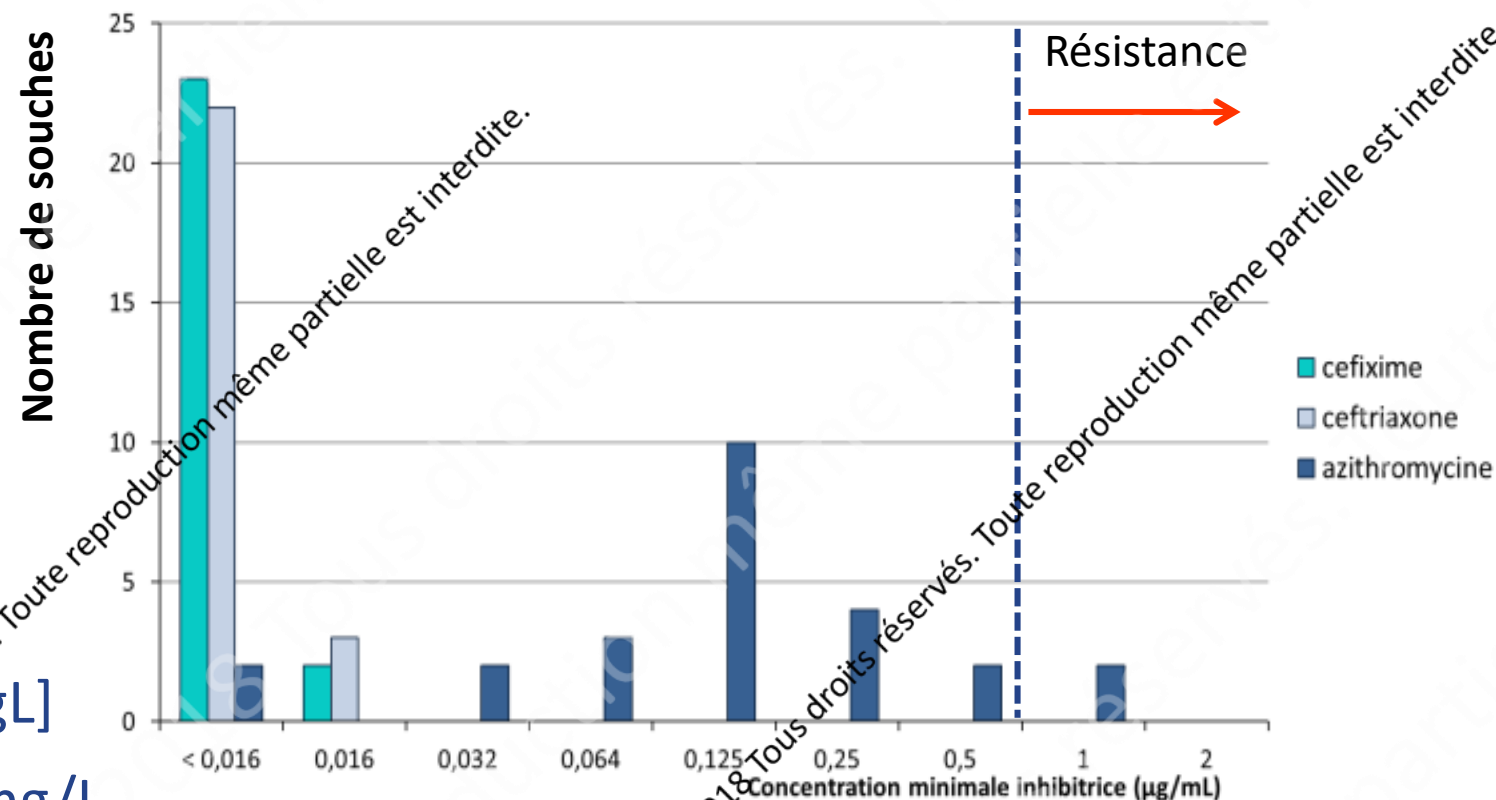
25 souches / 32 obtenues en subculture à réception.

Pourcentage de souches I/R :

- Tétracycline : 80%,
- Pénicilline G : 75%
- Ciprofloxacine : 41,7%
- Azithromycine : 16%

Souches sensibles :

- Céfixime [CMI < 0,0016 à 0,016 mg/L]
- Ceftriaxone [CMI < 0,002 à 0,016 mg/L]
- Spectinomycine



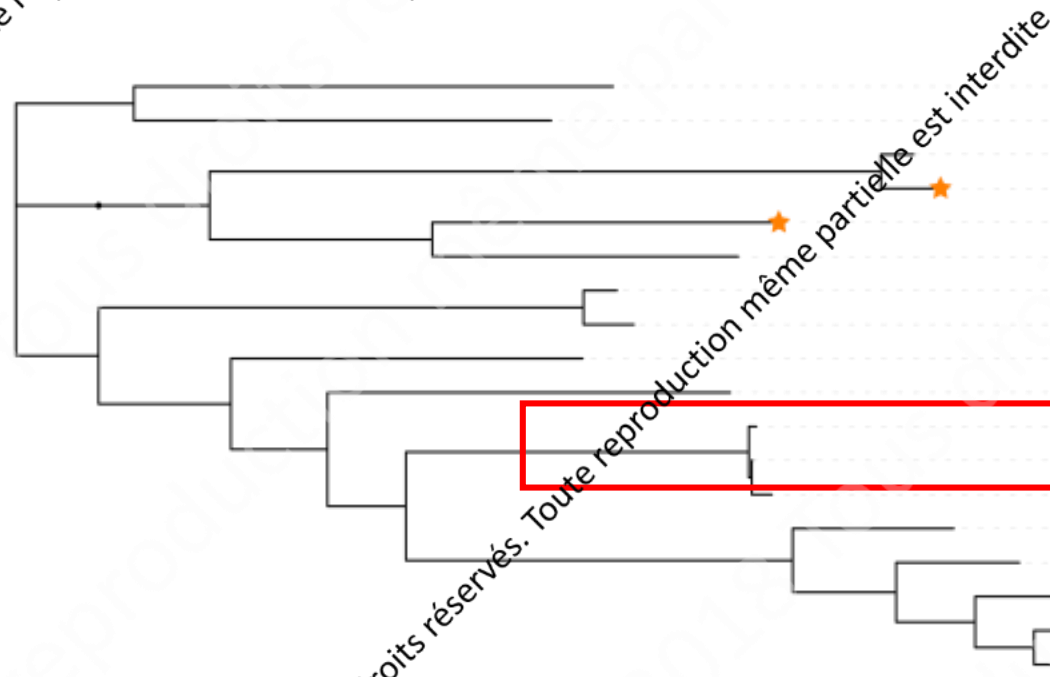
Répartition des CMI au céfixime, ceftriaxone et azithromycine pour les 25 souches de gonocoque.

Alignement des core genome des 25 souches de gonocoque et extraction *in silico* du MLST, NG-MAST et allèle penA

* Souche en provenance des DROM (Tahiti, La Réunion)

Départements

- MARSEILLE
- MONTPELLIER
- STRASBOURG
- PARIS
- ROUEN
- REUNION
- TAHITI

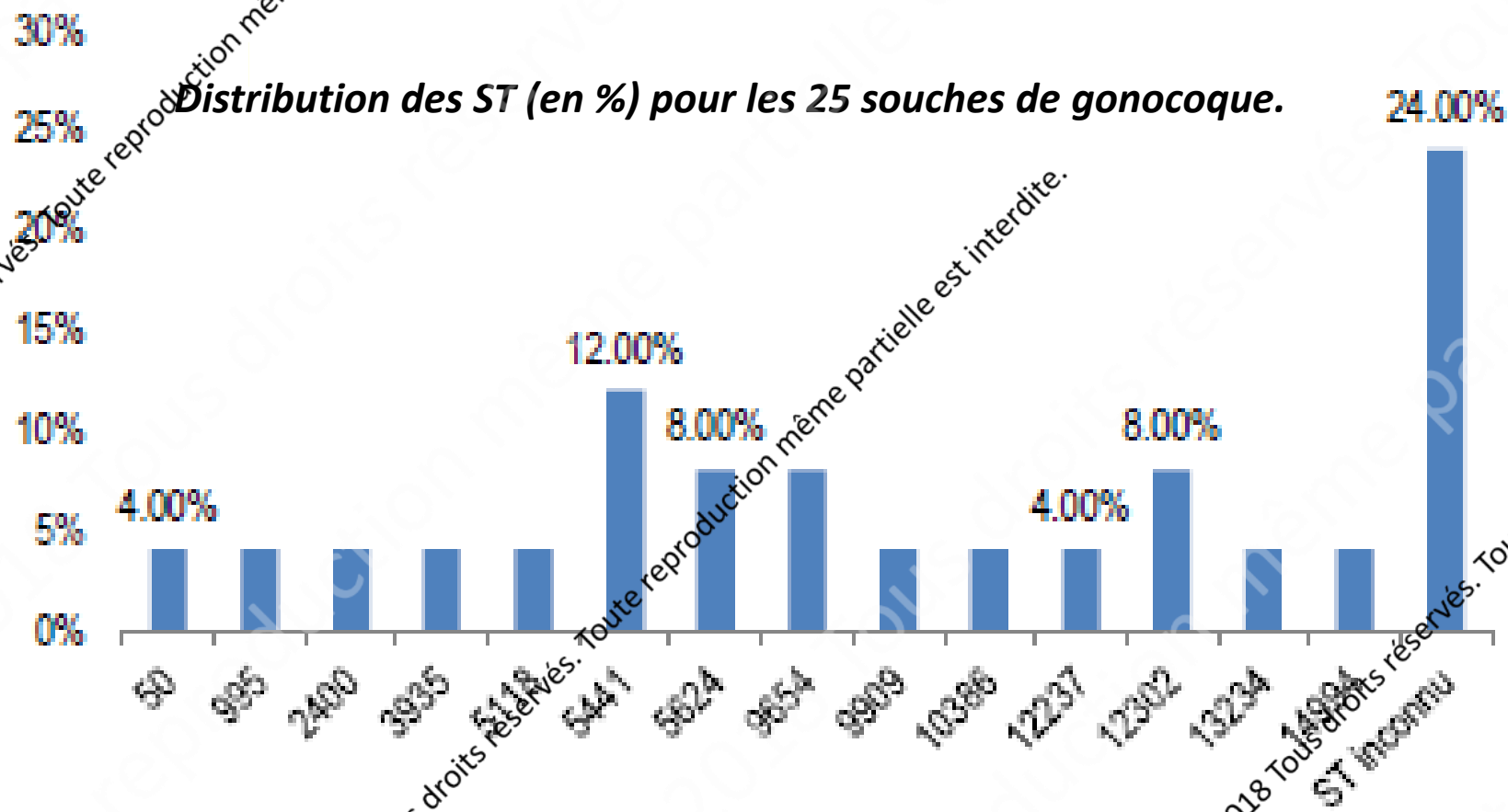


DDN

ROUCHU1	1979	MLST7363	NG-MAST2400	penA44.0	R
MONCHU2	1997	MLSTNew	ND	penA9.001	R
STRPRI1	1997	MLST1599	NG-MASTNew	penA4.001	S
PAPCHU3	2000	MLST1599	ND	penA14.001	I
DENCHU1	1996	MLST1588	NG-MAST1323	penA19.001	R
SATCHU20	1989	MLSTNew	ND	penA19.001	R
DENPRI2	1993	MLST8143	NG-MAST5624	penA2.002	I
PARFOU2	1978	MLST8143	NG-MAST5624	penA2.002	S
PARFOU9	1964	MLST7827	NG-MAST10386	penA13.001	I
PARSL14	1994	MLST7822New	NG-MAST14994	penA5.002	I
PARFOU17	1983	MLST8156	NG-MAST5441	penA2.001	S
MARCEG2	1995	MLST8156	NG-MAST5441	penA2.001	I
MARCEG1	1979	MLST8156	NG-MAST5441	penA2.001	S
HPSCHU2	1987	MLST11999	NG-MAST995	penA2.001	I
SATCHU15	1988	MLST11428	NG-MAST9654	penA2.001	I
MARCEG3	1966	MLST8134	ND	penA2.001	I
PARLRB1	1996	MLSTNew	NG-MAST3935	penA2.001	I
PARFOU12	1990	MLST9363	NG-MAST12302	penA2.001	R

Les souches PARFOU17 et MARCEG2 sont proches.

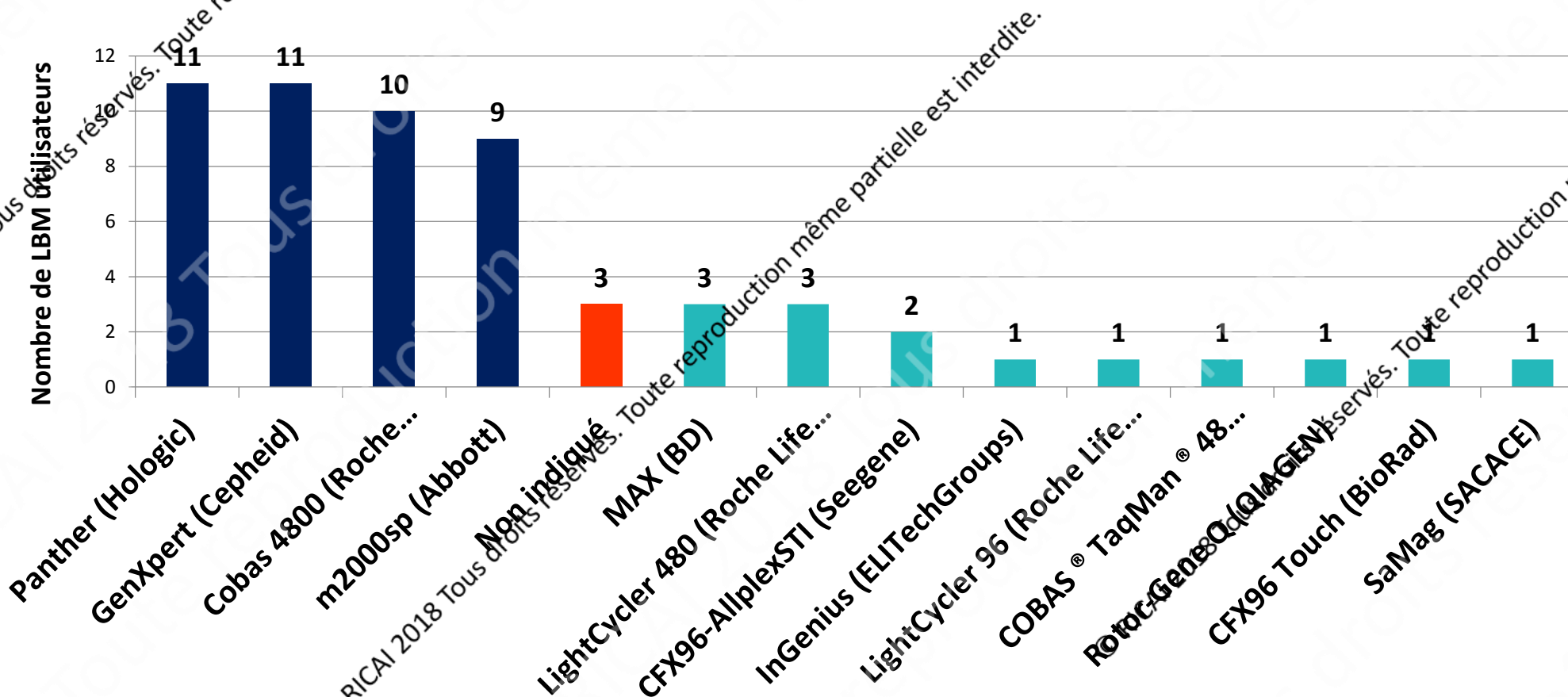
Analyse *in silico* des NG-MAST (en %) des 25 souches de gonocoque



**Le génotype ST5441 (NG-MAST) est prédominant (12%).
24% de ST sont inconnus.**

Systemes analytiques utilisés pour la PCR gonocoque

- 13 différents.
- 4 majoritaires : Hologic, Cepheid, Roche et Abbott



Analyse de la résistance à la ciprofloxacine

- Evaluation de la trousse *ResistancePlus*® GC (SpeeDX) sur **échantillons**
- Cibles : gènes *opa*/*porA* (gonocoques), gène *gyrA* (mutation S91F : résistance aux fluoroquinolones)
- À ce jour, 224 résultats bruts disponibles

Résultat bruts (logiciel)	Nombre d'échantillons (%)
<i>N. gonorrhoeae</i> detected, <i>gyrA</i> mutation not detected.	122 (54,5%)
<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>gyrA</i> mutation detected.	76 (33,9%)
IC invalid, repeat test.	2 (0,9%)
<i>N. gonorrhoeae</i> not detected. IC valid.	14 (6,2%)
<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>gyrA</i> mutation indeterminate. Repeat test.	10 (4,5%)
Total	224

Résultats préliminaires cohérents avec la prévalence de la résistance à la ciprofloxacine en France (40%)

Conclusion et perspectives

- **Création d'un nouveau réseau de LBM français (métropole et DROM) impliqué dans la surveillance des gonocoques.**
- **ENGON 2017 : enquête ponctuelle avec 58 LBM participants (métropole + DROM) sur une semaine :**
 - Prévalence du gonocoque de 2,0% (2,3 % en PCR et 1,0% en culture)
 - Recherche du gonocoque faite majoritairement par PCR (78,8%) dans les LBM
 - Aucune souche résistante à la ceftriaxone (traitement de référence)
 - Évaluation de la trousse *ResistancePlus*[®] GC (SpeeDX) sur les échantillons positifs en PCR : premiers résultats cohérents avec le taux de résistance aux quinolones observé en France
 - ST 5441 prédominant (12%) et ST inconnu 24%. Comparable avec les résultats ECDC 2017 (souches françaises) : ST 5441 11,8% et ST inconnu 30,4%.

Conclusion et perspectives

- **Apport du NGS pour l'étude des clones circulant en France :**
 - Outil de plus en plus utilisé pour le suivi épidémiologique des souches de gonocoque
 - Analyse fine avec détermination du NG-MAST, MLST et déterminants génétiques de la résistance aux antibiotiques
 - Inconvénients : non développé sur les échantillons cliniques
- **L'observation d'un nombre plus conséquent de souches en France métropolitaine et DROM sera faite en 2018 :**
 - **ENGON 2018** : collecte de 10 souches de gonocoque successives en métropole et 20 pour les DROM sur la période septembre/décembre 2018. A ce jour : 20 participants (16 en métropole, 4 en DROM).
 - **34 souches de Tahiti** reçues pour exploration à l'hôpital Saint-Louis

Remerciements

Ensemble des biologistes des laboratoires et leurs équipes ayant participé à cette étude.

Équipe du CNR IST bactériennes

Equipe Bordeaux : Pr Cécile Bébéar

Equipe Paris (Cochin) : Pr Nicolas Dupin

Equipe St Louis (cnr.ist.sls@aphp.fr)

Pr Béatrice Berçot

Ingénieurs : Aymeric Braille, Mary Mainardis

Bio-informaticienne : Manel Mérimèche

Thibaut Poncin, François Camelena, Myriem Agous, Agathe Goubard

Techniciens : Clotilde Monin, techniciens de l'UF Bactériologie moléculaire et automatisée

Santé Publique France

Florence Lot, Ndeindo Ndeikomdam, Delphine Viriot