

La prise en charge des urétrites Des nouveautés pour éviter un « super bug » ?

Dr N Spenatto
CEGIDD Cité de la
Santé
CHU de Toulouse

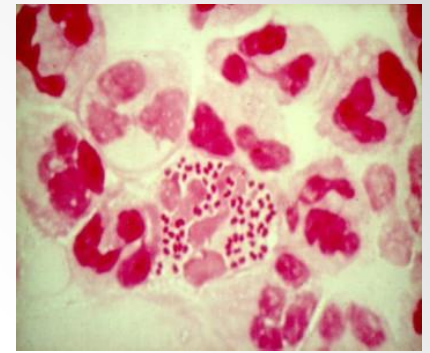


Gonocoque et antibiothérapie : une histoire de désamour

...

- **Quinolones :**

- Résistances depuis les années 90
- MIC \geq 0,25 ug/ml
- Mutation Gyr A, mais aussi ParC ou ParE
- Abolies en 1^{ère} ligne depuis le milieu des années 2000

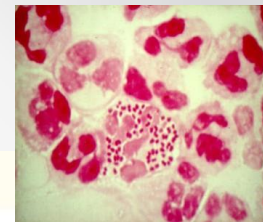


- **Azithromycine :**

- Mutation génique 23S Rrna
- Apparition résistances en 2001 en Argentine
- NG MAST
- Depuis Europe, USA, Asie

- **Ceftriaxone :**

- Mutation génique penA, mais aussi penB, pen C, mtrR
- Mutation ou recombinaison avec Neisseria comensaux
- NG MAST
- Augmentation des isolats à susceptibilité diminuée dans le monde
- Quelques cas de résistances en Europe (CMI $>$ 0,125 mg/l) mais surtout en Asie



- Ceftriaxone :
- Isolats résistants (MIC > 0.125 mg/L)
 - 2016 :
 - 0
 - 0,5% au seuil de CMI dont 28,6% avec sensibilité intermédiaire à l'azithro
 - 2014 : 0,23%
 - 2013 : 0,35%
- Isolats avec sensibilité diminuée (MICs from 0.032 mg/L to 0.125 mg/L)
 - 2016 : 17,7%
 - 2015 : 15% (p=0,01)
- Isolats susceptibles (MIC ≤ 0.016 mg/L)
 - 2016 : 81,7 %
 - 2015 : 84,2% (p = 0,03)

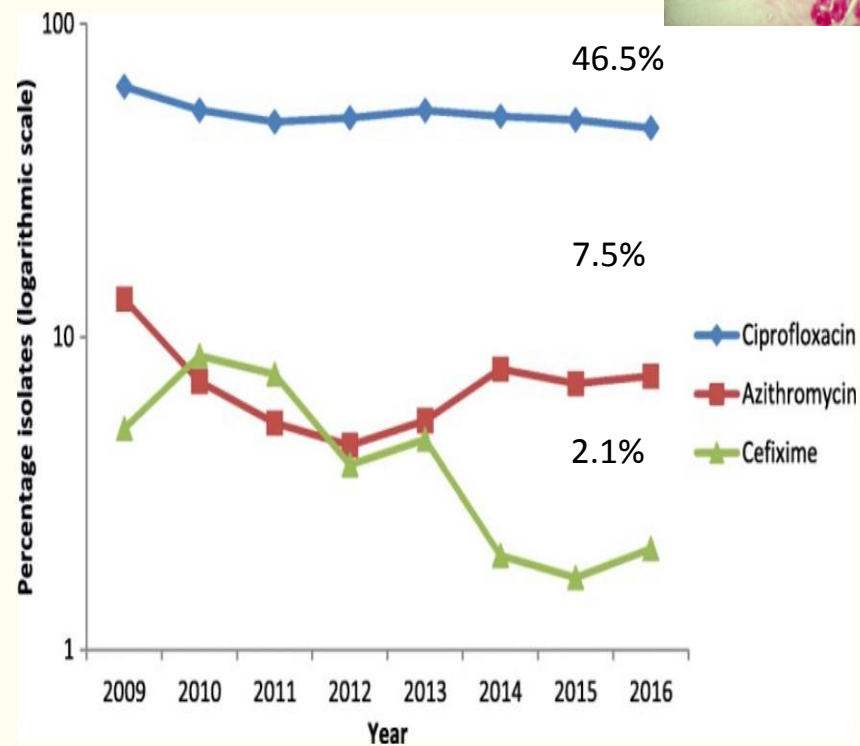
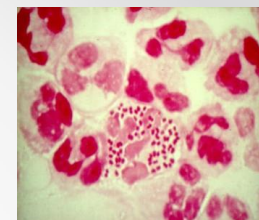


Fig. 1

Trends in resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates by antimicrobial and year, Euro-GASP, 2009–2016.

Percentage of resistant isolates on logarithmic scale on y-axis. Number of ceftriaxone resistant isolates; 2009 and 2010 $n=0$, 2011 $n=10$, 2012 $n=3$, 2013 $n=7$, 2014 $n=5$, 2015 $n=1$, and 2016 $n=0$



Country	Number of isolates tested	Number change from 2015	Resistance ^a								
			Cefixime			Azithromycin			Ciprofloxacin		
			No.	%	% change from 2015	No.	%	% change from 2015	No.	%	% change from 2015
Austria	192	131	8	4.2	4.2	9	4.7	1.4	126	65.6	0
Belgium	99	0	8	8.1	-3.0	9	9.1	6.1	44	44.4	-5.1
Croatia	9	1	1	11.1	11.1	0	0	0.0	6	66.7	29.2
Czech Republic	90	90	1	1.1	NA	9	10	NA	47	52.2	NA
Denmark	111	1	0	0	0.0	2	1.8	-0.9	21	18.9	-11.2
Estonia	2	-16	0	0	0.0	0 ^b	0	0.0	0	0	-27.8
France	99	-6	1	1	1.0	7	7.1	1.4	37	37.4	-4.5
Germany	109	0	7	6.4	4.6	1	0.9	-0.9	64	58.7	-2.8
Greece	100	0	0	0	-11.0	14	14	-8.0	60	60	-17
Hungary	94	30	8	8.5	6.9	15	16	11.3	38	40.4	-12.7
Iceland	35	21	0	0	0.0	5	14.3	14.3	27	77.1	48.5
Ireland	100	-10	0	0	-0.9	15	15	-3.2	42	42	-3.5
Italy	100	0	2	2	2.0	11	11	9.0	53	53	-18
Latvia	8	-1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	25	13.9
Luxembourg	20	20	2	10	NA	0	0	NA	14	70	NA
Malta	25	-4	0	0	0.0	2	8	-5.8	11	44	-21.5
Netherlands	255	55	0	0	0.0	5	2	-2.0	75	29.4	-7.6
Norway	111	1	2	1.8	0.9	18	16.2	12.6	51	46	-12.7
Poland	77	21	4	5.2	5.2	2	2.6	-2.8	44	57.1	0
Portugal	110	0	0	0	0.0	38	34.5	17.2	51	46.4	9.1
Slovakia	110	6	4	3.6	3.2	1	0.9	-1.0	62	56.4	2.6
Slovenia	106	-3	0	0	0.0	9	8.5	8.5	35	33	-1.9
Spain	365	198	6	1.6	-0.8	15	4.1	1.1	210	57.5	-6
Sweden	100	0	0	0	0.0	5	5	-9.0	47	47	2
United Kingdom	233	-6	2	0.9	0.5	7	3	-9.6	69	29.6	-10.1
Total:											
Cefixime	2660	528	56	2.1	0.4						
Ciprofloxacin	2660								1236	46.5	-2.9
Azithromycin	2659					199	7.5	0.4			
95% CI				1.6-2.7			6.5-8.5			44.6-48.4	

[Emerg Infect Dis](#). 2018 Feb;24(2). doi: 10.3201/eid2402.171756. Epub 2018 Feb 17.

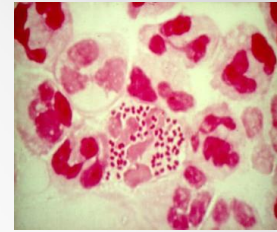
Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017.

[Lefebvre B](#), [Martin I](#), [Demczuk W](#), [Deshaies L](#), [Michaud S](#), [Labbé AC](#), [Beaudoin MC](#), [Longtin J](#).

[J Antimicrob Chemother](#). 2012 Aug;67(8):1858-60. doi: 10.1093/jac/dks162. Epub 2012 May 7.

Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain.

[Cámara J](#)¹, [Serra J](#), [Ayats J](#), [Bastida T](#), [Carnicer-Pont D](#), [Andreu A](#), [Ardanuy C](#).



[Emerg Infect Dis](#). 2018 Apr;24(4). doi: 10.3201/eid2404.171873.

Cooperative Recognition of Internationally Disseminated Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain.

[Lahra MM](#), [Martin I](#), [Demczuk W](#), [Jennison AV](#), [Lee KI](#), [Nakayama SI](#), [Lefebvre B](#), [Longtin J](#), [Ward A](#), [Mulvey MR](#), [Wi T](#), [Ohnishi M](#), [Whiley D](#).

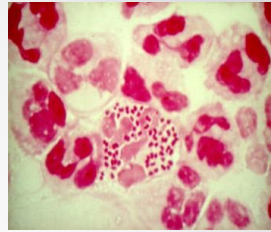
The recent reports of the *N. gonorrhoeae* FC428 clonal strain in Denmark, Canada, and now Australia provide new evidence that **there is sustained international transmission of a ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* strain.**

This strain appears to have been **circulating globally for >2 years.**

Thus, it is highly likely this strain is prevalent elsewhere, possibly in Asia, but undetected.

Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November 2017.

Poncin T^{1,2}, Fouere S³, Braille A^{1,2}, Camelena F^{4,1,2}, Aqsous M^{1,2}, Bebear C⁵, Kumanski S¹, Lot F⁶, Mercier-Delarue S², Nganqro NN⁶, Salmona M², Schnepf N^{1,2}, Timsit J³, Unemo M⁷, Bercot B^{4,1,2}.



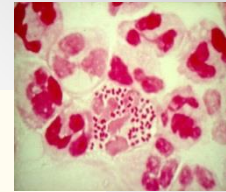
Microbiological investigation :

- **Resistance to ceftriaxone** (MIC = 0.5 mg/L), **cefixime** (MIC = 1 mg/L), **tetracycline** (MIC = 4 mg/L), **ciprofloxacin** (MIC > 32 mg/L), and **rifampicin** (MIC > 32 mg/L).
- **Intermediate** resistance to **azithromycin** (MIC = 0.5 mg/L)
- **Susceptible to spectinomycin** (MIC = 8 mg/L) and had **low** MIC for **ertapenem** (MIC = 0.004 mg/L) and **gentamicin** (MIC = 8 mg/L)

Molecular investigation :

Regarding ceftriaxone resistance determinants, the isolate harboured a mosaic *penA*-60.001 allele, sharing a **100% homology** with the *penA* of the **Japanese ceftriaxone-resistant FC428 strain**

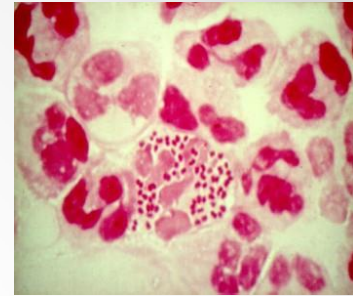
Antimicrobial therapy recommended for gonococcal infection.



Country/region /organization	Therapy	Special situations	Year guideline published	Reference
Europe	CRO 500 mg IM + AZM 2 g PO	If CRO is unavailable, or antimicrobial injection is impossible, or patient refuses to take the medication: CFX 400 mg PO + AZM 2 g PO If AZM is unavailable, or patient cannot take oral medication: CRO 500 mg IM In case of ESC resistance, or if patient is allergic to penicillin or cephalosporin: SPC 2 g IM + AZM 2 g PO	2013	29
U.S.	CRO 250 mg IM + AZM 1 g PO	If CRO is unavailable: CFX 400 mg PO + AZM 1 g PO	2015	6
Canada	CRO 250 mg IM + AZM 1 g PO or CFX 800 mg PO	If CRO is unavailable: SPC 2 g IM + AZM 1 g PO If patient is allergic to cephalosporin: AZM 2 g PO	2013	32
Brazil	CIP 500 mg PO + AZM 500 mg PO or CRO 500 mg IM + AZM 500 mg PO	If patient is allergic to cephalosporin: AZM 2 g PO If patient is < 18 year-old or pregnant: CRO 500 mg IM + AZM 500 mg PO	2015	20
Australia	CRO 500 mg IM + AZM 1 g PO	None	2016	30
WHO	CRO 250 mg IM + AZM 1 g PO or CFX 400 mg PO + AZM 1 g PO	If local recent data confirm susceptibility, one antimicrobial in single dose is a possibility: CRO 250 mg IM or CFX 400 mg PO or SPC 2 g IM	2016	3

AZM, azithromycin; CFX, cefixime; CIP, ciprofloxacin; CRO, ceftriaxone; SPC, spectinomycin; ESC, extend spectrum cephalosporin.

- All individuals with gono + by NAAT should have cultures taken for susceptibility prior treatment (1D)
- Dose ceftriaxone increased from 500 mg to 1g when antimicrobial susceptibility is not known prior treatment (1C)
- When known : Ciprofloxacin 500 mg MD (1A)
- Dual therapy with azithromycin 1g is no longer recommended
- Azithromycin 2 g not recommended :
 - Not effective against high level resistant isolates
 - Sub-MIC levels 14 days : select resistance ?
- Alternatives :
 - Cefixime 400 mg MD + Azithro 2g MD (CI IM)
 - Gentamycin 240 mg IM MD + Azithro 2g MD (efficacité 94%, 90% rectal, 80% pharyngé)
 - Spectinomycin 2g IM MD + Azithro 2g MD



British Association for Sexual Health and HIV
national guideline for the management of
infection with *Neisseria gonorrhoeae* (2019)

Helen Fifer, John Saunders, Suneeta Soni, S Tariq Sadiq, Mark FitzGerald

Mycoplasma Genitalium et antibiothérapie : un divorce en cours

...

- **Prévalence :**

- 1 à 2% en population générale
- F>H
- Pic entre 20 et 30 ans
- MG>CT chez les hommes de plus de 40 ans
- HSH : 2,1%
- 4-38% populations STI clinics



- Augmente risque transmission VIH
- Evasion immune
- Clearance spontanée probable
 - qq mois à plus d'un an chez la femme
 - inconnu chez l'homme

- **Transmission sexuelle certaine :**

- Génitale/génitale
- Anale
- Oro-génitale anecdotique

- **Taux transmission per-rapport inconnu**

- Probablement inférieur à CT (10 à 40%)
- Probablement plus facile si sympto

- **Durée incubation inconnue**

- Probablement 60 jours ou plus

- **HOMME :**

- UNG : 21 % (pooled OR 3,8)
- UNG persistante : 40% (OR 26)

- Prostatite probable
- Epididymite probable Proctite (HSH)



- **FEMME :**

- Cercivite : OR 1,66
- PID : OR 2,14
- Pre-term birth : OR 1,89
- Spontaneous abortion : OR 1,82
- Tubal infertility : ?

- **ASYMPTO :**

- Fréquent probable
- <10% des porteurs développent UNG
- Intérêt dépistage non connu

- Culture longue et fastidieuse pas en routine (Vero cells)
- **NAAT**
- Nbeuses PCR « maison »
- Monoplex et multiplex commercialisés dont certains marqués CE
- Aucun validé FDA
- **1^{er} jet urinaire > urétral** (sensib 98-100%)



- Résistance naturelle aux bêta-lactamines, glycopeptides et à la fosfomycine
- Seules trois familles d'antibiotiques sont potentiellement actives :
 - **Tétracyclines**
 - **Macrolides et apparentés**
 - **Fluoroquinolones**

Azithromycine

- Augmentation des résistances acquises in vivo per traitement
 - Mutation ponctuelle boucle centrale domaine V de l'ARNr 23S (pas en routine, possible au CNR)
 - 40 à 70% au Royaume-Uni, Europe du Nord, Océanie , 17% en France en 2014
- 1g MD : efficacité 30-87%, en diminution depuis 2009
- 500 mg MD + 250 mg/j 4 jours > 1g MD :
 - moins de sélection de résistances probable
 - ne « rattrape » pas échec 1g MD
- 1g MD + 500 mg/j 2 ou 3 jours :
 - meilleure efficacité ?



Moxifloxacin

- Les autres fluoroquinolones ne sont pas suffisamment actives.
- Résistances commencent à apparaître : mutations chromosomiques gènes par cet gyrA (pas en routine, possible au CNR)
- 6% en France en 2013-2014, 15% en Australie et 47% au Japon
- 400mg/j 10j > 400mg/j 7j
- Efficacité : 100% avant 2010, 87 % depuis 2010

Doxycycline

- CMI correcte
- Pas de résistances
- 100mg X2/j 7j : efficacité 22-45% in vivo



Pristinamycine

- CMI correcte
- 1g X 2/j 10j ou 1g X 3/j 10 j : efficacité 75 à 85%

Schémas combinés

- Doxy : 100 mgX2/j 7 j puis Azithro 1g MD + 500 mg/j 3j
 - Efficacité > 90% (une étude)
- Doxy : 100 mgX2/j 7 j puis Pristinamycine : 1g X4/j 10j
 - Efficacité ?

- Rechercher mutation de résistance Azithro
- 1^{ère} intention en l'absence de résistance
 - Azithro 500 mg MD + 250 mg/j 4 jours
 - Josamycine : 500mg X3/j 10 j
- Si résistance et/ou échec azithro
 - Moxiflo : 400 mg/j 7 à 10j
- 3^{ème} ligne
 - Doxy : 100 mgX2/j 14 j
 - Pristinamycine : 1g X4/j 10j

- Rechercher mutation de résistance Azithro
- 1^{ère} intention en l'absence de résistance ou inconnu
 - Doxy : 100 mgX2/j 7 j
puis Azithro 1g MD + 500 mg/j 2j
- Si résistance et/ou échec azithro
 - Moxiflo : 400 mg/j 10j
- 3^{ème} ligne
 - Doxy : 100 mgX2/j 14 j
 - Pristinamycine : 1g X4/j 10j
 - Doxy : 100 mgX2/j 7 j puis
Pristinamycine : 1g X4/j 10j
 - Minocycline 100 mgX2/j 14j

- Dépister les HSH (risque HIV)
- Tester :
 - Symptos
 - Contacts même si asymptos
 - (3 derniers mois)
- Test of cure :
 - Pour tous les MG +
 - Pas trop tot sinon faux –
 - Pas avant 3 semaines, mieux 4 semaines

- Pas de dépistage des asymptos
- Tester :
 - UNG, épididymite
 - Proctite
 - Cervicite, PID
 - Contacts même si asymptos
- Test of cure :
 - Pour tous les MG +
 - Pas trop tot sinon faux –
 - Pas avant 3 semaines, mieux 4 semaines

Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* Septembre 2018

Conclusions de l'analyse de la littérature

Les tests de diagnostic rapide (TDR) ne doivent pas être recommandés en raison de leurs faibles performances, notamment en termes de sensibilité.

Parmi les tests par PCR en temps réel, le TAAN le plus rapide et le plus sensible retrouvé dans la littérature est le GeneXpert CT/NG (Cepheid) présentant une sensibilité entre 96 % et 100 %. D'autres TAAN tels que le Cobas 4800 CT/NG (Roche), le Versant CT/NG DNA (Siemens Healthcare Diagnostics), l'Abbot real Time Ct/NG et l'Aptima Combo 2 assay CT/NG (Hologic) sont déjà utilisés en pratique.

Les TAAN multiplex en cours de développement permettant de détecter simultanément les infections à Ct, NG et *Mycoplasma genitalium* présentent un intérêt.

Les données disponibles soulignent les bonnes performances diagnostiques et d'efficacité clinique de l'autoprélèvement de même qu'une bonne acceptabilité.

Dépistage opportuniste systématique des femmes sexuellement actives de 15 à 25 ans (inclus), y compris les femmes enceintes

Dépistage opportuniste ciblé :

- des hommes sexuellement actifs présentant des facteurs de risque, quel que soit l'âge,
- des femmes sexuellement actives de plus de 25 ans présentant des facteurs de risque,
- des femmes enceintes consultant pour une IVG, sans limite d'âge.

Les facteurs de risque sont :

- multipartenariat (au moins deux partenaires dans l'année)
- changement de partenaire récent
- individus ou partenaires diagnostiqués avec une autre IST (NG, syphilis, VIH, *Mycoplasma genitalium*)
- antécédents d'IST
- HSH
- personnes en situation de prostitution après un viol



- As a consequence of its potential to select for macrolide resistance in MGen and its inadequacy as a treatment for rectal CT, the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) :
 - No longer recommends SDA for treatment of uncomplicated chlamydia infection at any site, regardless of the gender of the infected individual.
 - Doxycycline 100mg bd for 7 days is now recommended as first line treatment for uncomplicated urogenital, pharyngeal and rectal chlamydia infections, with test of cure (TOC) for diagnosed rectal infections.
 - Alternative : Azithromycin 1g orally as a single dose, followed by 500mg once daily for two days

Et qu'est-ce qu'on fait dans la
vraie vie pour les uretrites ?

...



URÉTRITE AVEC ÉCOULEMENT

Consultation 1

Prélèvement de l'écoulement

Ex direct : Gram ou Bleu de méthylène, culture gonocoque
Etat frais pour *T. vaginalis*

1^{er} jet d'urine pour TAAN CT ou TAAN duplex CT/NG

(Dépistage des autres MST : VIH, VHB, syphilis)
(Conseils pour le, la, les partenaires)

Si contexte :
Prélév. gorge et
anus (PCR NG-
CT)

La coloration de Gram
retrouve des diplocoques
Gram négatif intra-cellulaires

La coloration de Gram est
négative

Tt anti gonococcique +
Tt anti chlamydien

Tt anti chlamydien

Consultation 2 (entre J7 et J14)

Adapter le traitement en fonction des résultats :

-> culture gonocoque, TAAN CT

Contrôle clinique (réponse au traitement, observance...)

Résultat des autres tests

Revenir à distance ou si reprise des symptômes

En cas de persistance des symptômes, rechercher une autre cause,
notamment *M. genitalium* par PCR

SYMPTOMES URÉTRAUX SANS ÉCOULEMENT

Consultation 1 : prélever

- 1^{er} jet d'urine (dernière miction > 1 H)
cytologie, TAAN CT ou TAAN duplex CT/NG
- 2^{ème} jet d'urine : bandelette urinaire, ECBU si
présence de PN (infection urinaire)

Traiter une infection urinaire

1^{er} jet d'urine
> 10 PN (x 400)

1^{er} jet d'urine
< 10 PN

Si contexte (partenaire
avec gonocoécie,
écoulement intermittent)

Traitement antichlamydien

Culture pour gonocoque
(frottis endo-urétral)
Ou TAAN duplex si pas
faite avant

Traitement
antigonococcique
+ antichlamydien

Consultation 2 (entre J.7 et J.14)

• contrôle clinique

• résultat des autres tests

• revenir à distance ou si reprise des symptômes

• en cas de persistance des symptômes, rechercher une autre cause
T. vaginalis, gonocoque si non fait, *M. genitalium*



TREATMENT OF FIRST EPISODE NGU

Recommended

Doxycycline 100mg twice daily for 7 days

Alternatives

Azithromycin 1g stat then 500mg once daily for the next 2 days (three days total treatment)

NB Patients should be advised to abstain from sexual intercourse until **14 days** after the start of treatment, and until symptoms have resolved

Azithromycin has a long half life (68 hours) with sub-MIC levels persisting for 2-4 weeks and probably longer intracellularly; the higher the total dose the longer the persistence of sub-MIC levels. BASHH took the pragmatic approach **of increasing the total dose from 1.5 g but not to 2.5 g total** used by Read et al which would be associated with a longer duration of intracellular sub-MIC levels.



TREATMENT OF RECURRENT OR PERSISTENT NGU

If treated with doxycycline regimen first line:

Recommended

Azithromycin 1g stat then 500 mg once daily for the next 2 days, plus metronidazole 400mg twice daily for five days

Azithromycin should be started within 2 weeks of finishing doxycycline. This is not necessary if the person has tested Mgen-negative.

NB patients should be advised to abstain from sexual intercourse until 14 days after the start of treatment and until symptoms have resolved

If treated with azithromycin regimen first line:

Recommended

Moxifloxacin 400mg once daily for 10 days, plus metronidazole 400mg twice daily for five days

Alternative

Doxycycline 100mg twice daily for 7 days, plus metronidazole 400mg twice daily for five days**

**In the event of non-availability of Mgen detection assays, it may be reasonable to try this regimen before using moxifloxacin.²

In the absence of MG testing, it is reasonable to provide epidemiological treatment to the partners of men with NGU using the same antimicrobial regimen that resulted in cure in the index case.