



IST et résistances



GRUPE D'ÉPIDÉMILOGIE ET RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE CLINIQUE CENTRE OUEST

2022

François Bénézit
SMIRM, CHU RENNES

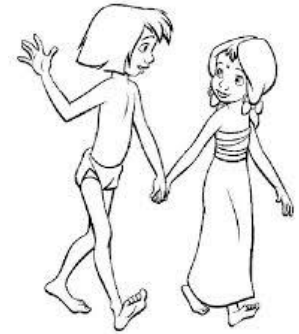
Contexte



- Objectif individuel et collectif dans le traitement d'IST
- Défaut de culture
- Traitement sans attendre un test de sensibilité
 - Syphilis
 - Chlamydia
 - Gonocoque
 - VHB
 - VHC
- Traitement avec test de sensibilité
 - Mycoplasme
 - VIH

Contexte

> Morceaux choisis



- Objectif individuel et collectif dans le traitement d'IST
- Défaut de culture
- Traitement sans attendre un test de sensibilité
 - Syphilis
 - Chlamydia
 - Gonocoque
 - VHB
 - VHC
- Traitement avec test de sensibilité
 - Mycoplasme
 - VIH (PREP et R Truvada)

Syphilis

- Début de la pénicillinothérapie 1943
- Benzathine pénicillinothérapie, ~1953
- Depuis, pas mieux?
- Aucun cas de résistance *in vitro*
- 70 ans de recul, est-on à l'abri?



Science dure

- Oxacillinase chez un spirochète
- PLP spécifique de *T pallidum*, Tp47
 - PLP avec liaison covalente
 - Pénicillinase
(hors classe de Amber, autoinhibée)
 - Hypothèse d'un risque de mutation ici

Journal of Medical Microbiology (2008), 57, 1122–1128

DOI 10.1099/jmm.0.2008/001552-0

Penicillin resistance in the intestinal spirochaete *Brachyspira pilosicoli* associated with OXA-136 and OXA-137, two new variants of the class D β -lactamase OXA-63

Sheila M. Mortimer-Jones, Nyree D. Phillips, Tom La, Ram Naresh and David J. Hampson

The Journal of Biological Chemistry
© 2004 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 279, No. 15, Issue of April 9, pp. 14917–14921, 2004
Printed in U.S.A.

A Novel β -Lactamase Activity from a Penicillin-binding Protein of *Treponema pallidum* and Why Syphilis Is Still Treatable with Penicillin*

Received for publication, January 21, 2004
Published, JBC Papers in Press, January 27, 2004, DOI 10.1074/jbc.M400662004

Syphilis

Résistance aux macrolides et cyclines

Table II. Analysis of genetic resistance to macrolides and doxycycline in the population

Syphilis stage	Resistance gene									
	rRNA 23S				rRNA 16S					
	PCR <i>n</i> (%)	Seq <i>n</i> (%)	Macrolide- sensitive <i>n</i> (%)	Macrolide-resistant (A2058G) <i>n</i> (%)	PCR <i>n</i> (%)	Seq <i>n</i> (%)	Doxycycline-resistant			
							(926-928)	-939	(965-967)	-1058
All stages	104 (71)	104 (100)	16 (15.4)	88 (85)	130 (89)	127 (98)	0	0	0	0
Primary (<i>n</i> =93)	70 (75.3)	70 (100)	9 (12.8)	61 (87.1)	85 (91.3)	82 (96.5)	0	0	0	0
Secondary (<i>n</i> =53)	34 (64.1)	34 (100)	7 (20.6)	27 (79.4)	45 (85)	45 (100)	0	0	0	0

- Mutations ponctuelles ARN 23S du ribosome :
A2058G >>> A2059G
- Pas de Résistance à la Doxycycline
(une mutation ponctuelle ARN 16S suffit pourtant)
- Décrit en Chine et Europe du Sud...

Intérêt médical?

M. Baele et al., Nature 2019

- Analyse phylogénétique > évaluation expansion

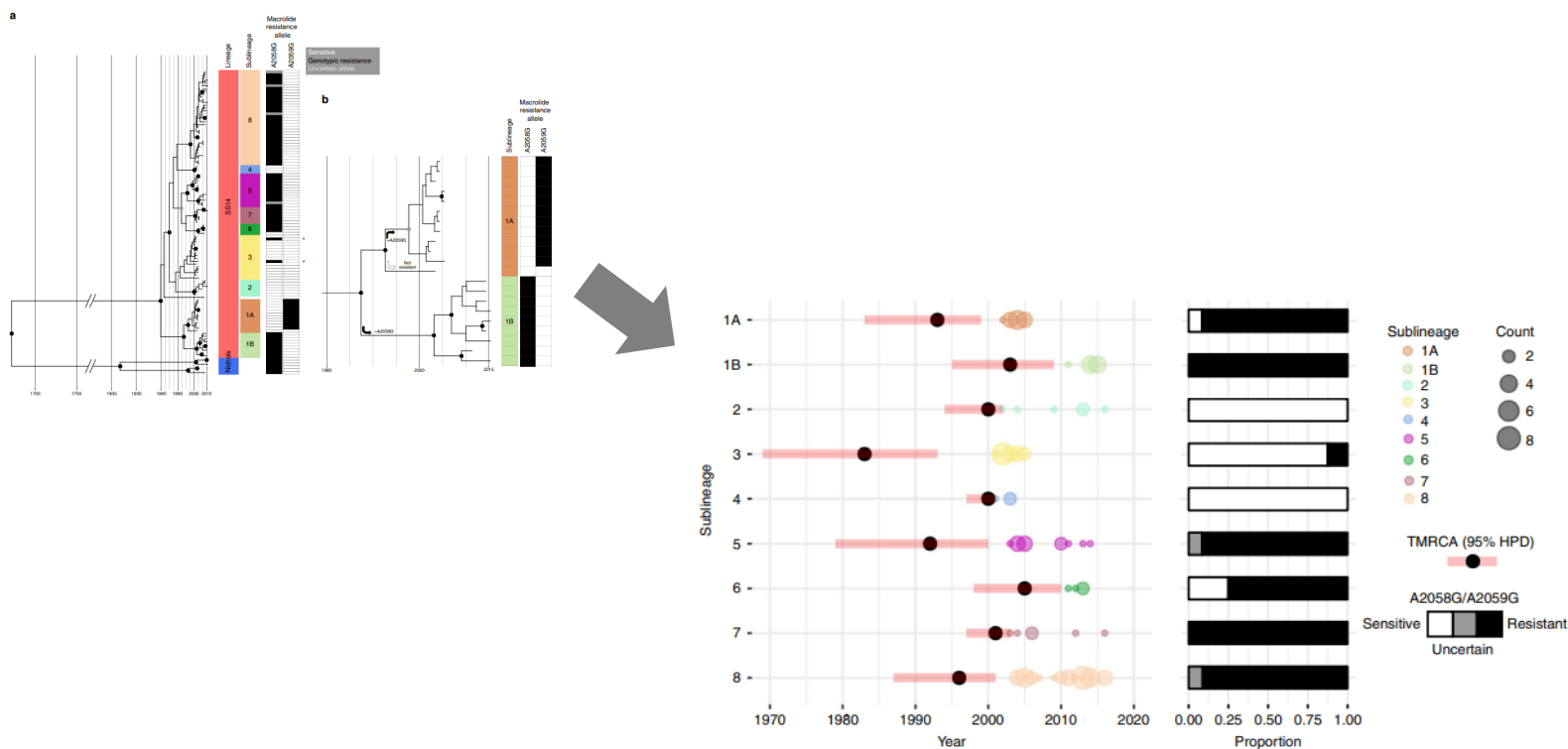


Fig. 3 Macrolide resistant and sensitive SS14 sub-lineages evolved independently prior to 2006 and expanded equally regardless of resistance genotype. This figure shows sample collection dates grouped by sub-lineage, with size of coloured circle proportional to number of sequences, and showing predicted time to most recent common ancestor (TMRCA; black circle) with 95% highest posterior density (HPD; red bars), and proportion of genotypically macrolide resistant (black), sensitive (white) and uncertain (grey) samples

Syphilis R aux macrolides, marqueur de consommation?

Kenyon, *Journal of Medical Microbiology* 2019;68:119-123

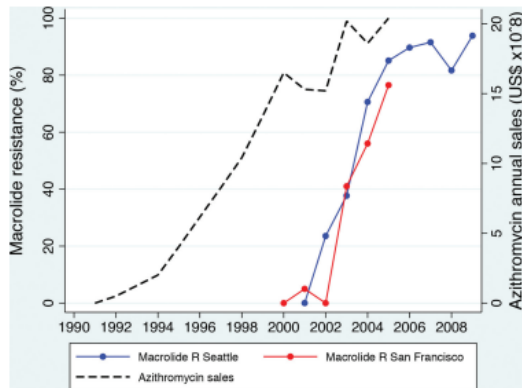


Fig. 2. Changes in the prevalence in macrolide resistance in *T. pallidum* in San Francisco and Seattle 2000 to 2009 and in azithromycin sales in the United States (data taken from [1, 39, 40]).

Syphilis R aux macrolides, marqueur de consommation?

Kenyon, *Journal of Medical Microbiology* 2019;68:119-123

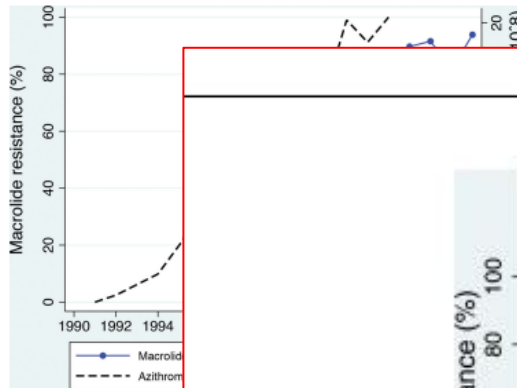


Fig. 2. Changes in the prevalence in macrolide resistance and azithromycin sales in the United States (data taken from [1, 39]).

Table 1. Linear regression analyses of relationship between macrolide consumption (doses/1000 population/year) and the prevalence of macrolide resistance in *T. pallidum*

	Consumption vs peak resistance		Consumption vs most recent resistance ^a		Including Cuba and Madagascar ^b	
	Coefficient	P-value	Coefficient	P-value	Coefficient	P-value
Macrolide consumption	0.07 (0.02-0.12)	0.009	0.09 (0.04-0.13)	0.001	0.06 (0.02-0.11)	0.008
Year	0.7 (-5.4-7.0)	0.789	2.5 (-3.1-8.2)	0.343	2.1 (-3.5-7.8)	0.435

Kenyon, *Journal of Medical Microbiology* 2019;68:119-123

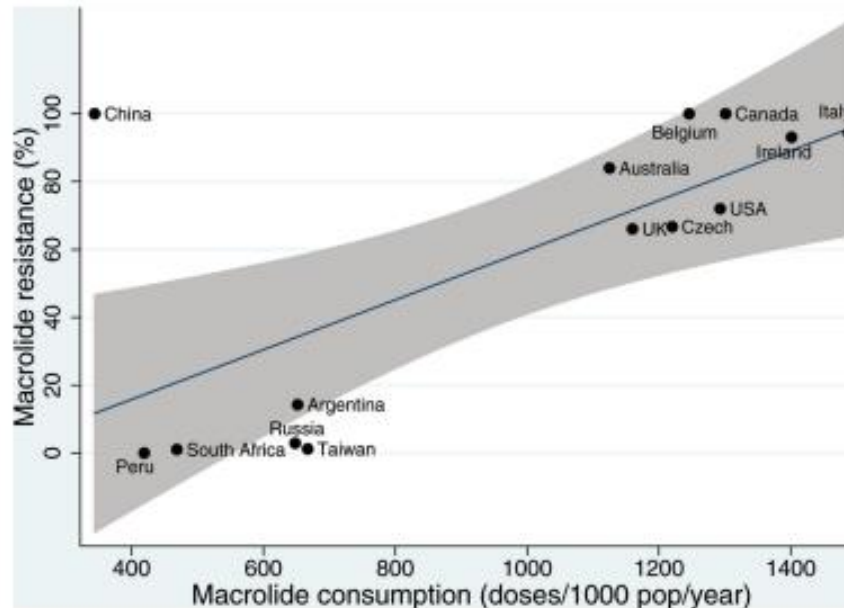


Fig. 3. Association between country-level macrolide consumption and the prevalence of macrolide resistance (%) in *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*.

Efficacy of linezolid on *Treponema pallidum*, the syphilis agent: A preclinical study



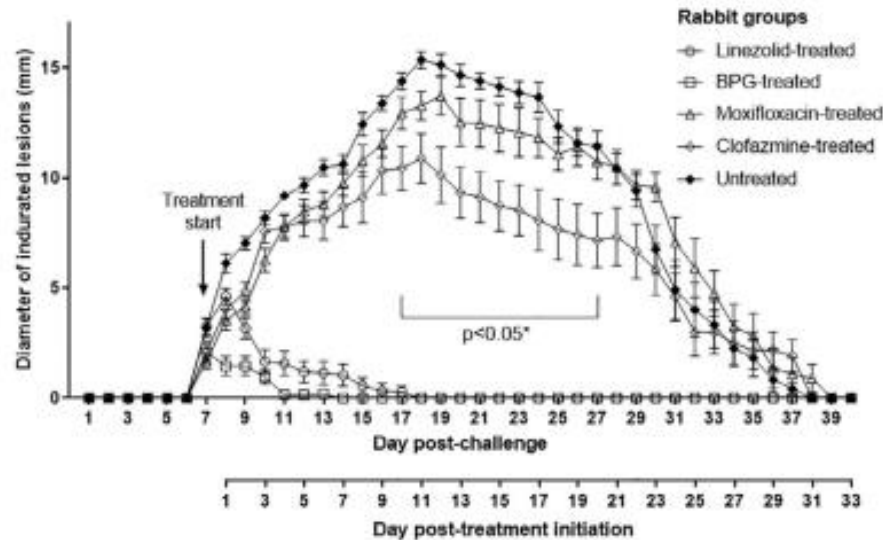
Austin M. Haynes^{a,†}, Lorenzo Giacani^{a,b,*,†}, Marti Vall Mayans^c, Maria Ubals^{c,d}, Carles Nieto^e, Clara Pérez-Mañá^{f,g}, Llorenç Quintó^{h,i,1}, Emily Romeis^a, Oriol Mitjà^{c,j,1,*}

EBioMedicine 65 (2021) 103281

Disparition des croûtes et des lésions cutanées



a



Chlamydia et Résistance?

- Culture fastidieuse
- Pas de routine
- Mise en place d'un protocole *in vitro* (cultures en milieux liquides avec gradients de concentration AT de 48h + quantification par rt-pcr puis pcr quantitative)
- 11 patients avec symptômes persistants sans risque de réinfection. Traitement 1 ou 2 lignes
- 13 patients guéris cliniquement (et négatifs à J30)

Traitements reçus et résultats

Table 2. Summary of the characteristics of *C. trachomatis* strains isolated from patients who were treatment failures (Pt) or successfully treated (Ctrl)

	omp1 genotype	Treatment prescribed			MIC (mg/L)	
		AZM 1 g stat	DOX 100 mg twice daily for 7 days	other	AZM	DOX
Persistently infected ^a						
Category 1						
Pt 1	G	x1	x2		≤0.125	0.125
Pt 2	E	x2			≤0.125	>1
Pt 3	E	x3	x1 (14 days)		0.125	0.125
Pt 4	E	x1	x1		2	0.125
Pt 5	J	x2	x1	b	≤0.125	0.125
Category 2						
Pt 6	D	x2			≤0.125	0.125
Pt 7	G	x2	x1		≤0.125	0.125
Category 3						
Pt 8	E	x2			≤0.125	0.125
Pt 9	E	x2			0.25	1
Pt 10	E	x2	x1		≤0.125	>1
Pt 11	E	x1		c	0.5	>1
Successfully treated controls						
Ctrl 1	F	x1			≤0.125	≤0.064
Ctrl 2	E	x1			≤0.125	≤0.064
Ctrl 3	E	x1			≤0.125	0.125
Ctrl 4	E	x1			≤0.125	≤0.064
Ctrl 5	E	x1			≤0.125	0.125
Ctrl 6	D	x1			≤0.125	≤0.064
Ctrl 7	E	x1			≤0.125	1
Ctrl 8	F	x1			≤0.125	0.125
Ctrl 9	E	x1			≤0.125	0.064
Ctrl 10	D	x1			≤0.125	0.064
Ctrl 11	D	x1			0.25	0.25
Ctrl 12	E	x1			≤0.125	1
Ctrl 13	E	x1			≤0.125	≤0.064
Control strains						
314 ^d	D				≤0.125	-
R19 ^e	NA				-	≥1

résultats

Table 3. MICs of azithromycin and doxycycline obtained from isolates from two different *C. trachomatis*-infected patient cohorts

MIC (mg/L)	Persistently infected (n = 11), n (%)	Successfully treated (n = 13), n (%)
Azithromycin		
≤0.25	9 (81.8)	13 (100)
>0.25	2 (18.2)	0
Doxycycline		
≤0.064	0	7 (53.9)
>0.064	11 (100)	6 (46.2)

Geometric mean of MICs: azithromycin, 0.127 mg/L (persistently infected) and 0.071 mg/L (successfully treated); doxycycline, 0.322 mg/L (persistently infected) and 0.097 mg/L (successfully treated).

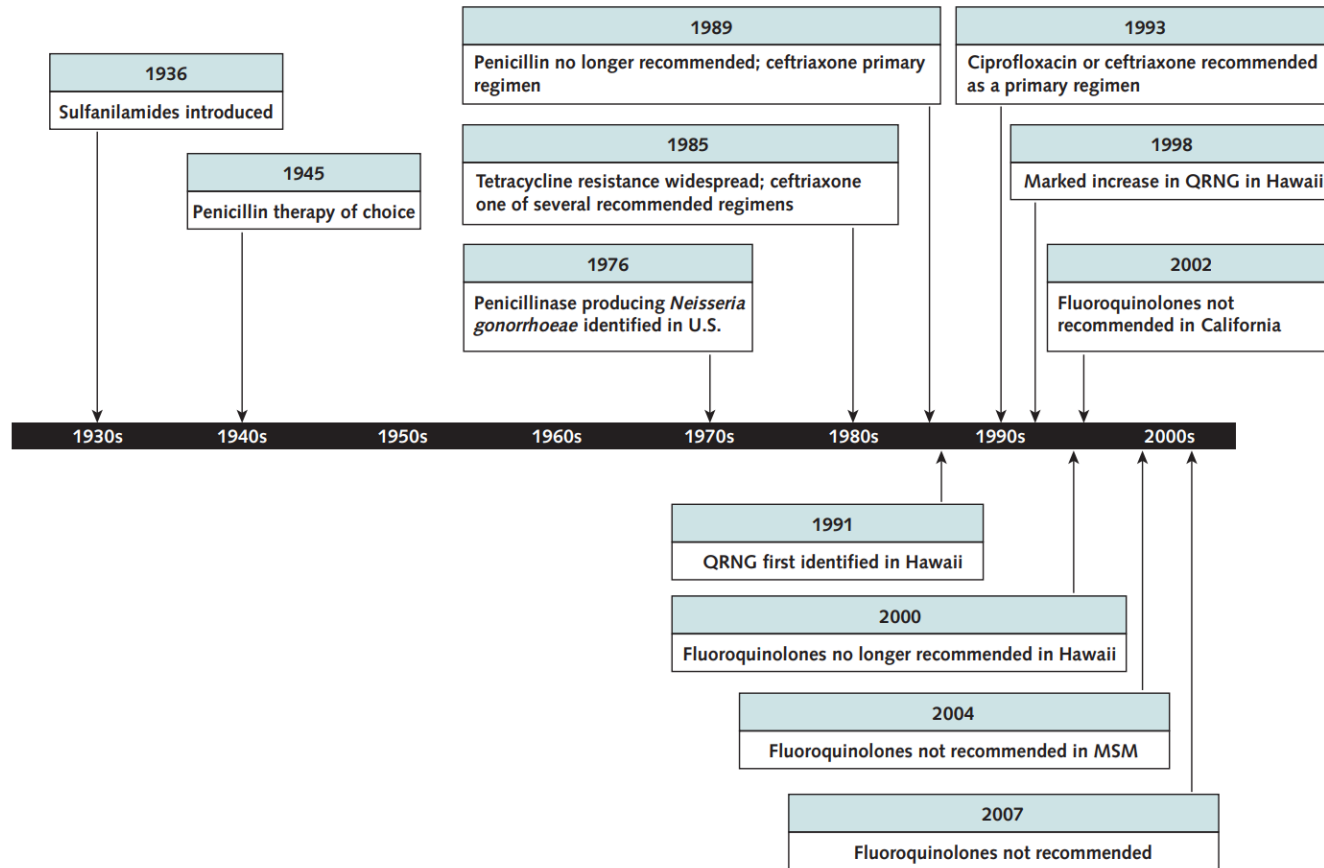
Test refait > reproductibilité du résultat 96%

Élégant mais prudence!

- Dépend de la culture bactérienne ET cellulaire
- Quantité génétique \neq Quantité bactérienne
- Pertinence des seuils?
- Pas de test pré traitement

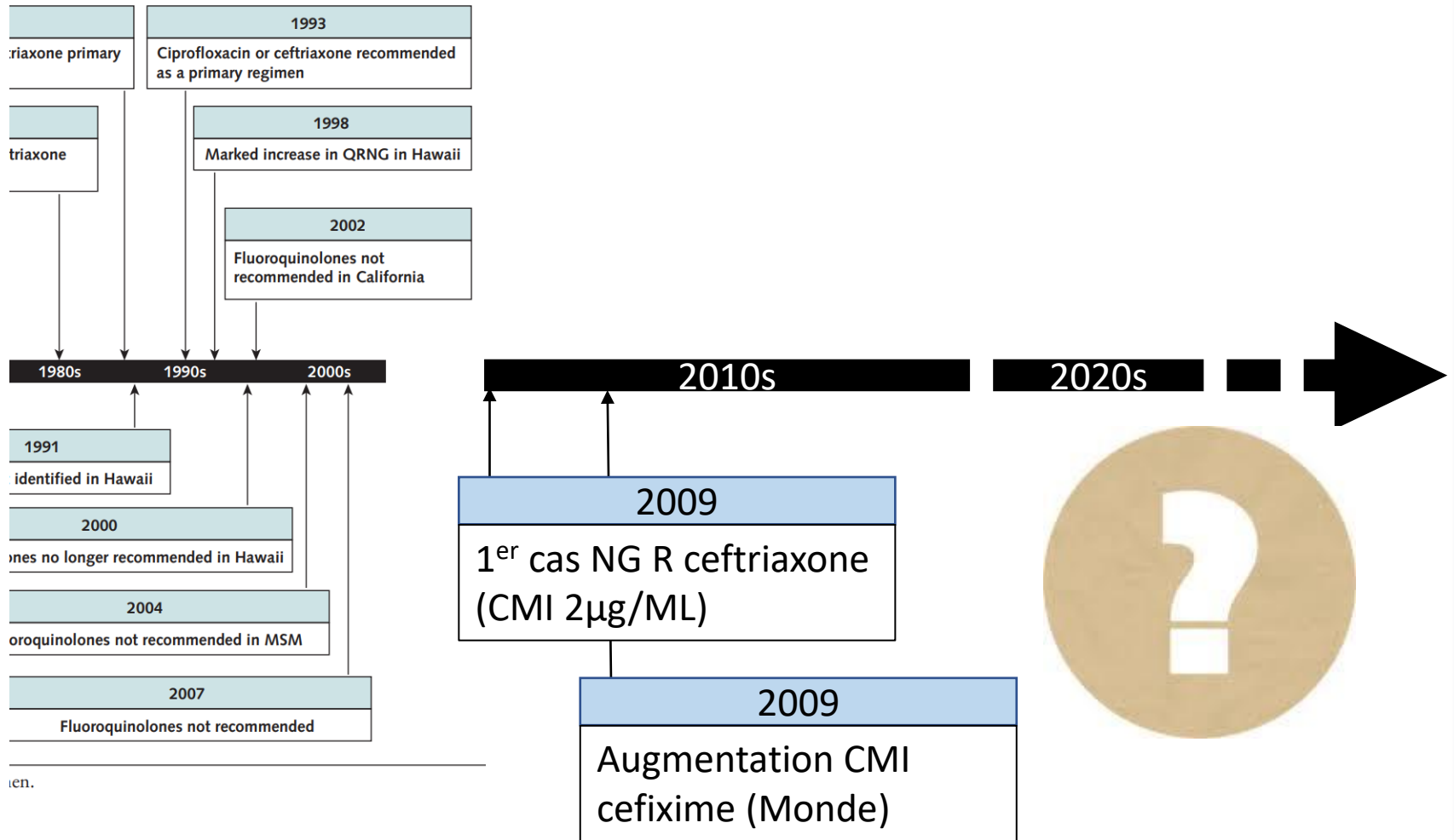
- D'autres papiers disent le contraire (Shao et al., IJID 2020)

Gonococque



QRNG = quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*; MSM = men who have sex with men.

Gonocoque



Situation en Asie du Sud Est

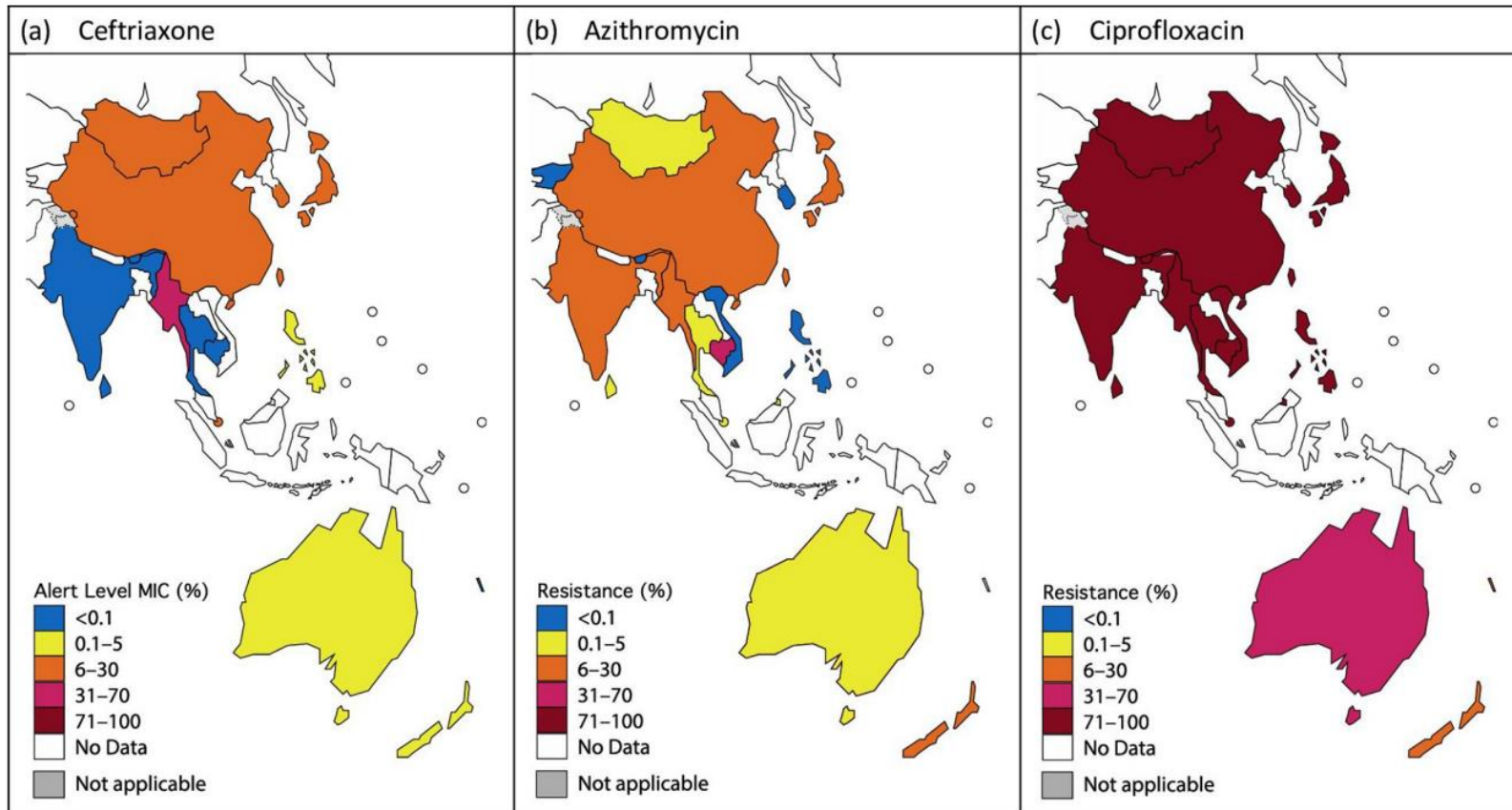
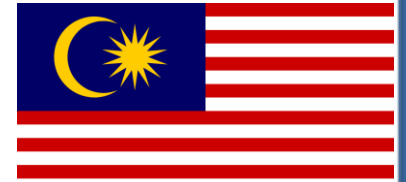


Fig 2. Mapping ranges for ceftriaxone, azithromycin and ciprofloxacin in the WPR and SEAR for 2016 based on surveillance data submitted to the Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. (a) Ceftriaxone: Proportion of strains with MIC ≥ 0.125 mg/L; (b) Azithromycin: Proportion of strains with MIC ≥ 1 mg/L; (c) Ciprofloxacin: Proportion of strains with MIC ≥ 1 mg/L. Countries with data included irrespective of number of samples available. Countries without data excluded. Australian colouration is based on non-remote data. Ranges for Cambodia and Myanmar are based on limited (≤ 10) isolates.

Recommandation malaisienne

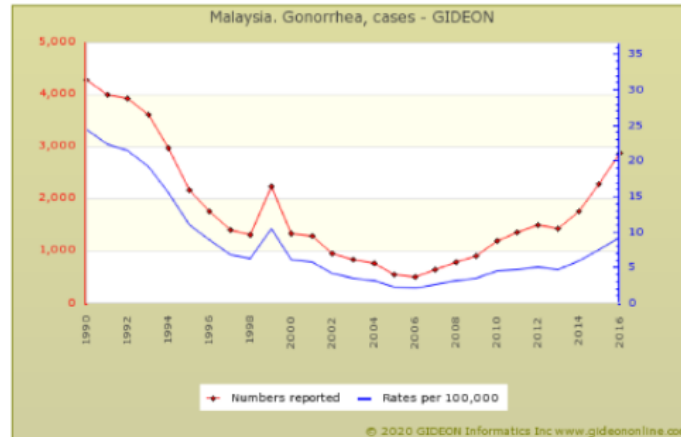


Gonococcal Infection

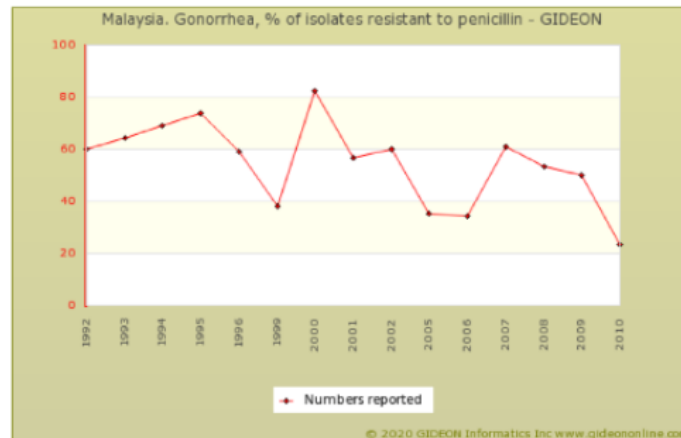
Agent	BACTERIUM. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> An aerobic gram-negative coccus
Reservoir	Human
Vector	None
Vehicle	Sexual, contact, Childbirth, Exudates, Respiratory or pharyngeal acquisition
Incubation Period	2d - 7d
Diagnostic Tests	Smear (male), culture. Consult laboratory for proper acquisition & transport. Nucleic acid amplification.
Typical Adult Therapy	Ceftriaxone 250 mg IM X 1. PLUS Azithromycin 1 g PO as single dose. OR: Gentamicin 240 mg IM X 1 PLUS Azithromycin 2 g PO as single dose ^{1 2 3}
Typical Pediatric Therapy	Weight <=45 kg: Ceftriaxone 25 - 50 mg/kg IM or IV X 1 (max. 125 mg IM) Weight >45 kg: as for adult. PLUS Azithromycin
Clinical Hints	<ul style="list-style-type: none">- Onset 2 to 7 days after sexual exposure- Copious urethral discharge (male) or cervicitis- Pelvic inflammatory disease- Systemic disease associated with fever, painful pustules and suppurative arthritis (primarily encountered in postmenstrual females)
Synonyms	Blennorrhagie, Blenorrhagia, Gonococcemia, Gonore, Gonorre, Gonorrea, Gonorrhoea, Gonorrhoe, Gonorrhoe, Gonorrhoe, Infleccion gonococica, Infleccoes gonococicas, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . ICD9: 098 ICD10: A54

Intérêt d'avoir des recommandations différentes?

Gonococcal infection in Malaysia



Graph: Malaysia. Gonorrhoea, cases



Graph: Malaysia. Gonorrhoea, % of isolates resistant to penicillin

Notes:

Données plus récentes

Table 2: Summary of antibiotic resistance pattern of *N.gonorrhoeae* (2011-2015) in HKL.

Year/Antibiotics	2011	2012	2013	2014	2015	Overall (5 years)
Azithromycin	100%	ND	ND	ND	ND	100%
	(64/64)					64/64
Tetracycline	87.10%	86.00%	80.90%	63.20%	91.10%	82.80%
	(88/101)	(80/93)	(38/47)	(36/57)	(51/56)	293/354
Penicillin	82.20%	53.40%	54.90%	49.10%	53.60%	60.90%
	(83/101)	(55/103)	(28/51)	(28/57)	(30/56)	224/368
Ciprofloxacin	10.00%	70.50%	67.40%	39.20%	62.70%	46.50%
	(10/100)	(67/95)	(29/43)	(20/51)	(32/51)	159/340
Cefuroxime	ND	1.50%	2.20%	0%	8.00%	2.70%
		(1/68)	(1/46)	(0/55)	(4/50)	6/219
Ceftriaxone	0%	0%	5.80%	0%	0%	0.80%
	(0/100)	(0/103)	(3/52)	(0/55)	(0/54)	3/364



Malawi, Gentamicine en 1ere ligne

- Reco urethrite GENTAMICINE 240mg IM et DOXYCYCLINE 200mg*7j

TABLE 2. Enrollment and Test of Cure (TOC) Gentamicin Etest MIC Results

Gentamicin Etest MIC, µg/mL	Enrollment, n (%)	TOC, n (%)
Total	141	13
2	2 (1.4)	1 (7.7)
4	111 (78.7)	8 (61.5)
8	28 (19.9)	4 (30.7)

MIC indicates minimum inhibitory concentration.

TABLE 3. Treatment Failure Week 1 MIC Distribution

Week 1 Result (n = 151)	Participants
Treatment success	135 (89.4%)
Treatment failure: Etest MIC 2 µg/mL	1 (0.1%)
Treatment failure: Etest MIC 4 µg/mL	8 (5.3%)
Treatment failure: Etest MIC 8 µg/mL	4 (2.6%)
Treatment failure: Etest MIC unknown	3 (2.0%)

MIC indicates minimum inhibitory concentration.

Auteurs proposent de revoir la stratégie après 25 ans!

Mécanismes de résistances

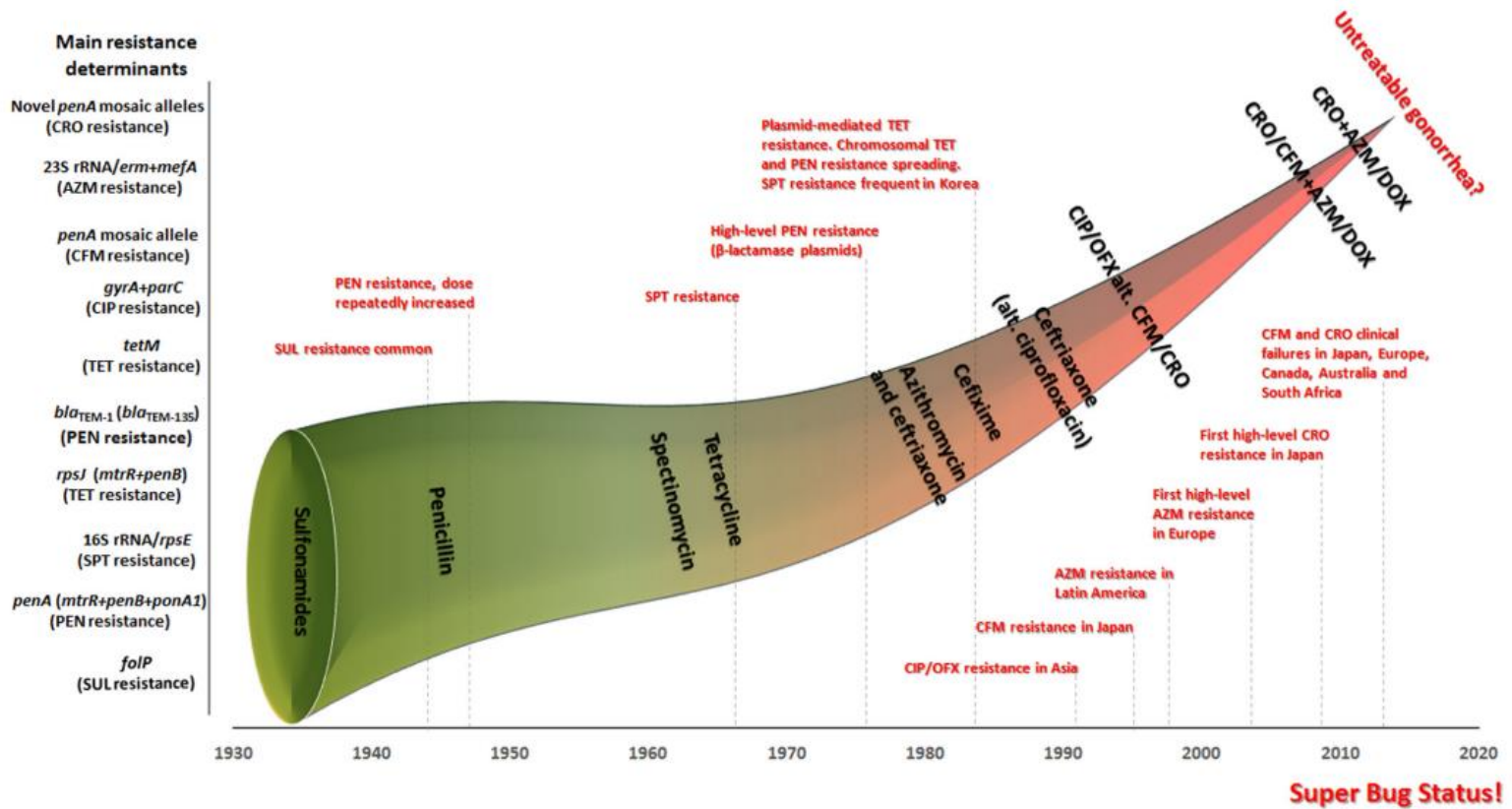


FIG 1 History of discovered and recommended antimicrobials and evolution of resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, including the emergence of genetic resistance determinants, internationally. During the preantimicrobial era (before the 1930s), treatment consisted of, e.g., a healthier lifestyle, copaiba, cubeb, urethral irrigations, potassium permanganate, silver compounds, mercury compounds, and hyperthermia. SUL, sulfonamides; PEN, penicillin; SPT, spectinomycin; TET, tetracycline; CIP, ciprofloxacin; OFX, ofloxacin; CFM, cefixime; CRO, ceftriaxone; AZM, azithromycin; DOX, doxycycline.



Années 2010, crainte du super bug Le monde anglosaxon propose bithérapie en prévention de la résistance

- Recommandation européenne 2020

Guidelines

INTERNATIONAL JOURNAL OF
STD & AIDS

2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults

M Unemo¹ , JDC Ross², AB Serwin³, M Gomberg⁴, M Cusini⁵
and JS Jensen⁶ 

Briefly, ceftriaxone plus azithromycin dual therapy aims to provide cure for all gonorrhoea cases and, accordingly, to delay the emergence and/or spread of multi-drug resistance and particularly ceftriaxone resistance. It has very high cure rates; effectively targets both intracellular and extracellular bacteria;¹¹⁷ has likely been involved in decreasing the level of resistance to extended-spectrum cephalosporins (ESCs; mainly ceftriaxone and cefixime) internationally^{118–122} and inhibiting spread of ESC-resistant and azithromycin-resistant gonococcal strains (because concurrent resistance to ceftriaxone and azithromycin has been exceedingly rare globally [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>]).^{118,120–122,138} This dual thera-

International Journal of STD & AIDS
0(0) 1–17

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0956462420949126

journals.sagepub.com/home/std

 SAGE

Années 2010, crainte du super bug Le monde anglosaxon propose bithérapie en prévention de la résistance

- Recommandation européenne 2020



Guidelines

INTERNATIONAL JOURNAL OF
STD & AIDS

International Journal of STD & AIDS
0(0) 1-17

2020

Letters to the Editor

INTERNATIONAL JOURNAL OF
STD & AIDS

International Journal of STD & AIDS
2021, Vol. 0(0) 1-3
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09564624211023025
journals.sagepub.com/home/std
SAGE

Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections

at 0%¹¹ and unpublished data (excluding two strains retrieved in 2017 and 2019).^{12,13} In view of these figures, of the risk of losing any AZM activity against NG while increasing selective pressure on MG and of the bad digestive tolerance of

resistant gonococcal strains (because concurrent

Monothérapie sauf Asie du Sud Est C3G1g + AZT 2g

eu/en/publications-data). This dual therapy

Algorithme SPILF

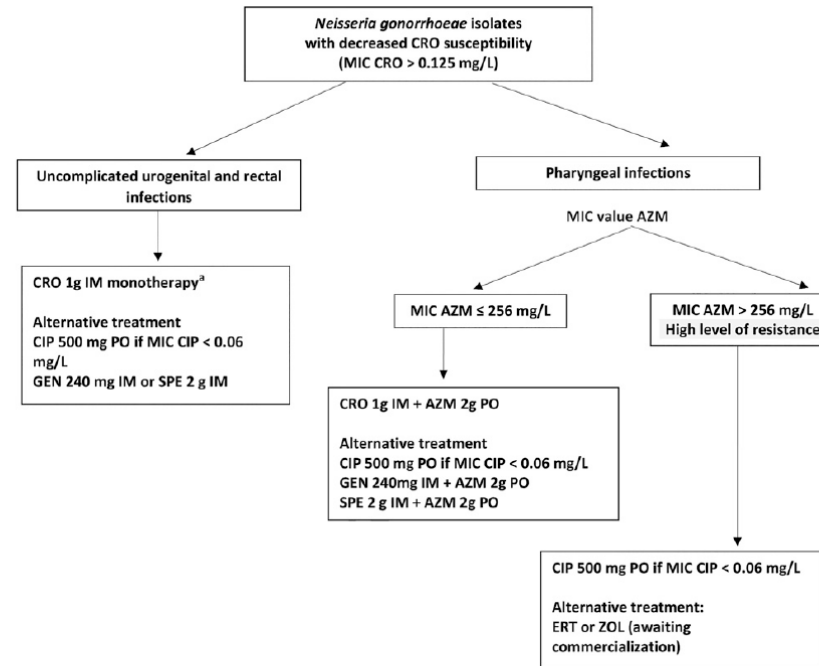


Figure 1. Treatment algorithm for NG isolates with decreased ceftriaxone susceptibility
 Note: CRO: ceftriaxone, AZM: azithromycin, CIP: ciprofloxacin, GEN: gentamycin, SPE: spectinomycin, ERT: ertapenem, ZOL: zoliflodacin, IM: intramuscularly, PO: per os.

Absent des recommandations sur infectiologie.com ???



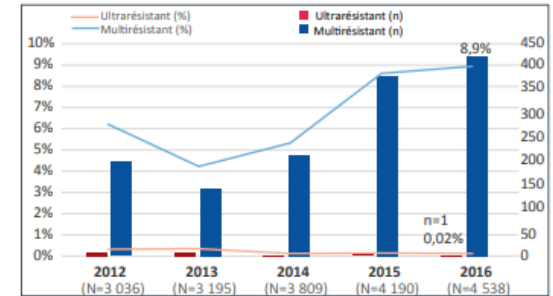
Analyse de situation dans un pays « bithérapie »

Case de texte 1: Définitions de gonocoques multirésistants et de gonocoques ultrarésistants

Gonocoques multirésistants – sensibilité/résistance réduite à l'une des thérapies actuellement recommandées (céphalosporine **OU** azithromycine) **PLUS** résistance à au moins **deux** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine).

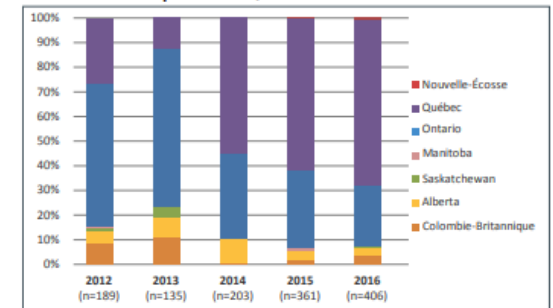
Gonocoques ultrarésistants – sensibilité/résistance réduite aux **deux** thérapies actuellement recommandées (céphalosporine **ET** azithromycine) **PLUS** résistance à au moins **deux** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine).

Figure 1 : Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* multirésistante et ultrarésistante, Canada, de 2012 à 2016^a



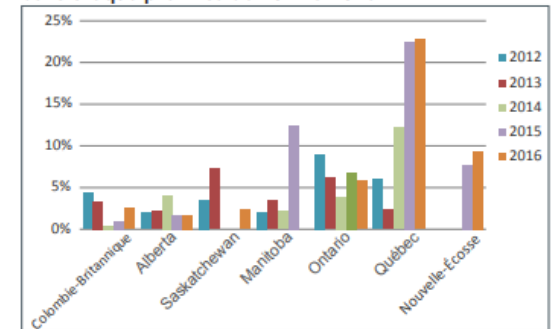
Abréviations : multirésistant, gonocoque multirésistant; n, nombre; N, nombre total; ultrarésistant, gonocoque ultrarésistant
^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale par année

Figure 2 : Distribution provinciale des gonocoques multirésistants par année, 2012 à 2016^a



Abréviation : n, nombre
^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de cas de gonocoques multirésistants identifiés chaque année

Figure 3 : Proportion de gonocoques multirésistants dans chaque province de 2012 à 2016^a



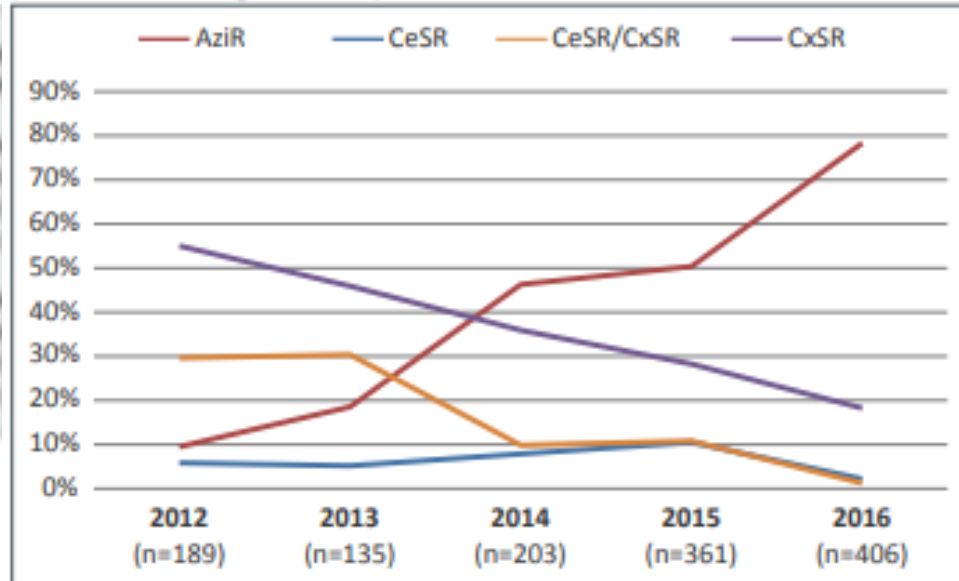
^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de cultures dans chaque province



Analyse de situation dans un pays « bithérapie »



Figure 4 : Tendances des agents antimicrobiens en présence de gonocoques multirésistants, 2012 à 2016^a



Abréviations : AziR, résistance à l'azithromycine; CeSR, sensibilité réduite à la céfixime; CeSR/CxSR, sensibilité réduite à la céfixime et à la ceftriaxone; CxSR, sensibilité réduite à la ceftriaxone; n, nombre

^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de cas de gonocoques multirésistants identifiés chaque année

Données françaises (rapport CNR 2020)

Laboratoire GH Saint-Louis : éléments clefs 2020

La prévalence de la résistance du gonocoque en France métropolitaine est de 0% à la ceftriaxone, 0,2% au céfixime, 9,5%, à l'azithromycine, 59,8% aux fluoroquinolones, 64,1% à la tétracycline dont 32,1% avec un haut niveau de résistance et de 0% à la spectinomycine. Les valeurs de CMI de la gentamicine sont inférieures ou égales à l'Ecoff. Ces chiffres confirment un taux très faible de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération en France. Une augmentation de la résistance à l'azithromycine se confirme et approche des 10% en 2020/

La surveillance de la résistance du gonocoque en Outre-Mer a été consolidée sur une collection de prélèvements plus importante confirmant une résistance aux fluoroquinolones plus faible dans les DROM qu'en France métropolitaine variant de 0 à 38% selon les départements. La résistance aux tétracyclines à haut niveau liée au gène *tetM* est similaire à celle observée en France métropolitaine. La circulation de souche de sensibilité diminuée aux céphalosporines est objectivée à partir de la prédiction moléculaire plus particulièrement en Martinique et doit être surveillée.

Le séquençage des souches par NGS résultant des **enquêtes ENGON 2018 et 2019** permet d'observer la circulation de plusieurs clusters de gonocoques sensibles à la ceftriaxone de MLST ST7822, ST1583, ST1599 et ST9363. Est observée en France une grande des clones internationaux multi-résistants, de MLST1901 et MLST7363.

En 2019, des **anorectites abcédées** liées à la seule présence de *N. gonorrhoeae* avaient été signalées au CNR et les souches ont été investiguées par NGS. Plusieurs MLST ont été retrouvés éliminant la circulation d'un seul clone. Cependant, une souche de MLST10314, NG-MAST12547 et NGSTAR1387 clustérisait avec plusieurs souches responsables d'infections invasives décrites en 2019. En parallèle, un cas de gonococcémie avec arthrite a été signalé en mars 2020 au niveau du Centre Hospitalier de Mayotte avec une souche très éloignée phylogénétiquement des souches virulentes isolées en 2019 en France métropolitaine.

**Une recommandation pour une situation inexistante en France (1 cas décrit)
Problème de la culture, revoir nos habitudes?**

Données françaises (rapport CNR 2020)

Laboratoire GH Saint-Louis : éléments clefs 2020

La prévalence de la résistance du gonocoque en France métropolitaine est de 0% à la ceftriaxone, 0,2% au céfixime, 9,5%, à l'azithromycine, 59,8% aux fluoroquinolones, 64,1% à la tétracycline dont 32,1% avec un haut niveau de résistance et de 0% à la spectinomycine. Les valeurs de CMI de la gentamicine sont inférieures ou égales à l'Ecoff. Ces chiffres confirment un taux très faible de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération en France. Une augmentation de la résistance à l'azithromycine se confirme et approche des 10% en 2020/

La surveillance de la ré plus importante confir métropolitaine variant de *tetM* est similaire à celle céphalosporines est obj surveillée.

Le séquençage des sou de plusieurs clusters de observée en France une

En 2019, des ~~anorectites abscessées~~ liées à la seule présence de *N. gonorrhoeae* avaient été signalées au CNR et les souches ont été investiguées par NGS. Plusieurs MLST ont été retrouvés éliminant la circulation d'un seul clone. Cependant, une souche de MLST10314, NG-MAST12547 et NGSTAR1387 clustérisait avec plusieurs souches responsables d'infections invasives décrites en 2019. En parallèle, un cas de gonococcémie avec arthrite a été signalé en mars 2020 au niveau du Centre Hospitalier de Mayotte avec une souche très éloignée phylogénétiquement des souches virulentes isolées en 2019 en France métropolitaine.

CNR 2020

- R ceftriaxone 0%
- R Azithromycine 9,5%
- R aminosides 0%
- R quinolones 60% (0-38% DROM)
- NGS > système en cluster

ection de prélèvements DROM qu'en France aut niveau liée au gène sensibilité diminuée aux Martinique et doit être

d'observer la circulation ST1599 et ST9363. Est MLST7363.

**Une recommandation pour une situation inexistante en France (1 cas décrit)
Problème de la culture, revoir nos habitudes?**

CNR rapport 2018 > données évolutives

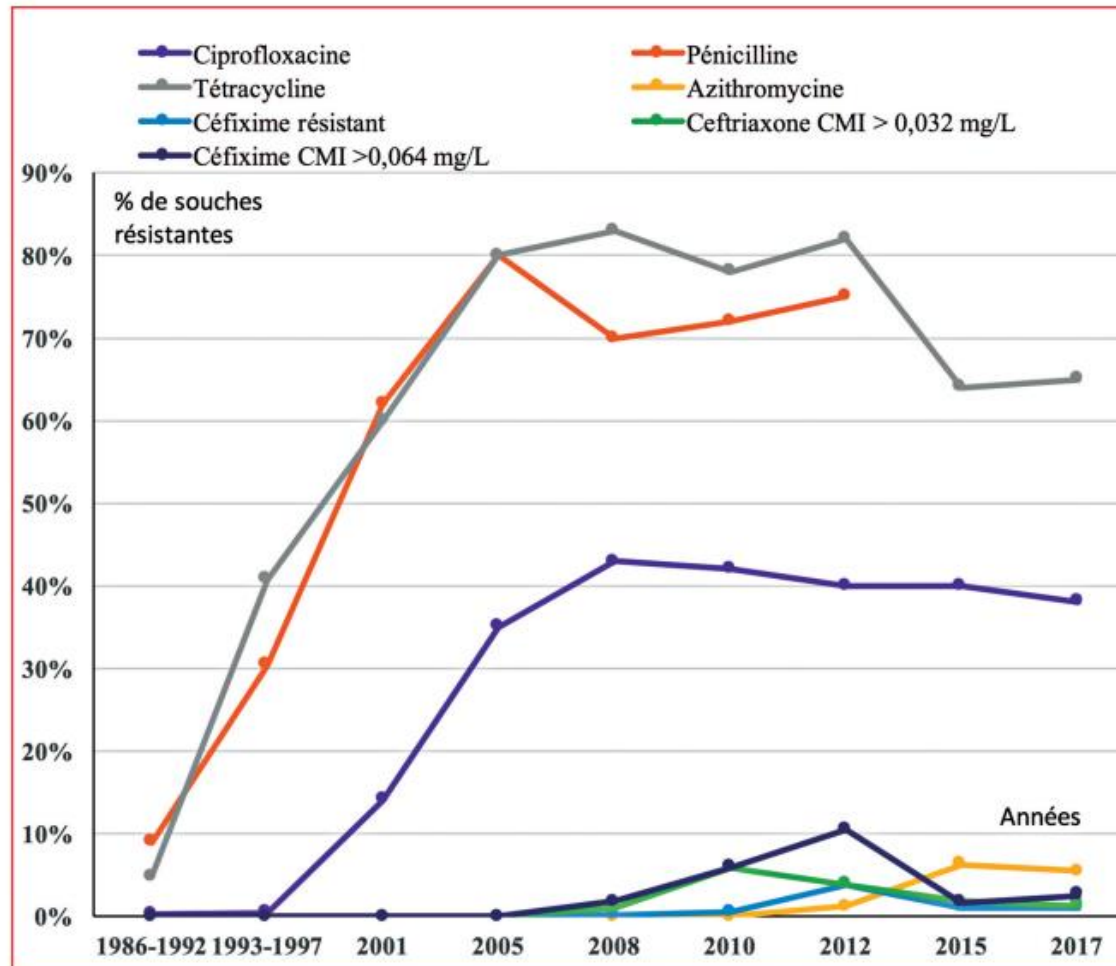


Fig. 4 - Évolution dans le temps de la résistance du gonocoque aux antibiotiques, en France (d'après les données du réseau Renago (11, 32)).

Cluster de Gonocoque en pratique, analyse phylogénétique + association fDR/resistance n= 1277 (RU) +948 (Europe)

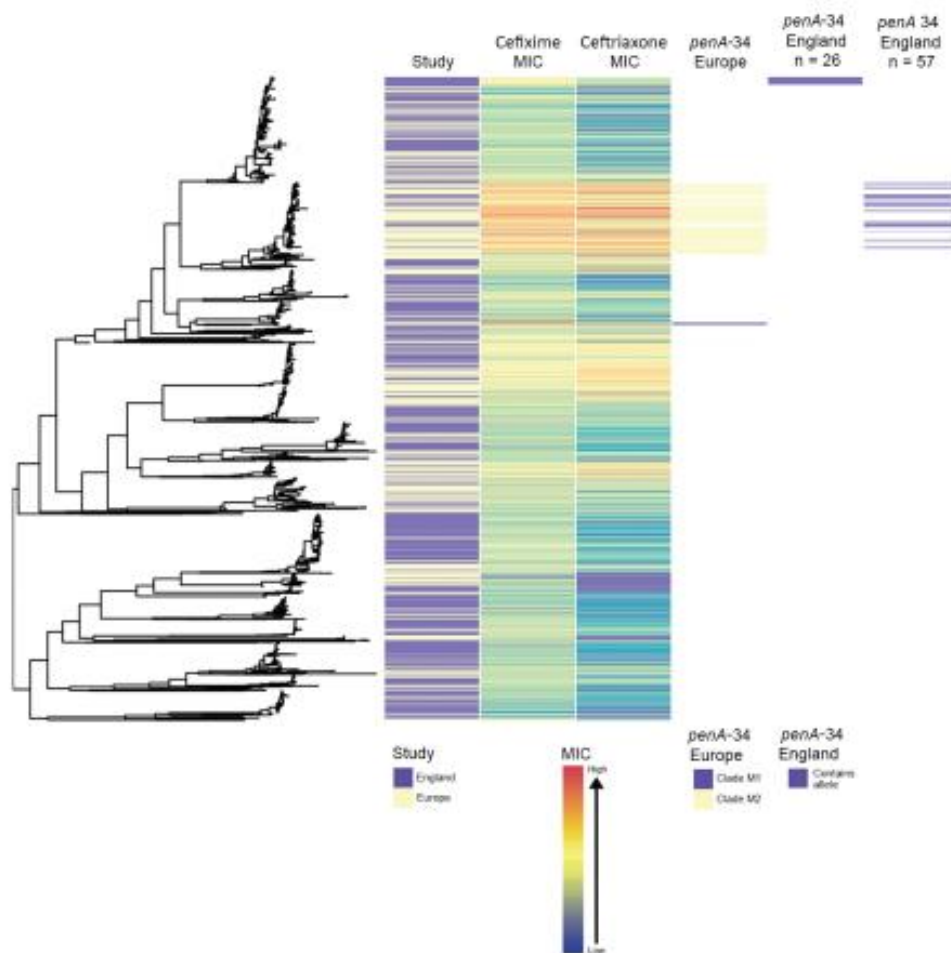


Figure 2. Phylogenetic tree of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from England and other countries in Europe in a study of antimicrobial susceptibility, 2013–2016, including metadata for study type, MICs for ceftriaxone and cefixime, and presence of *penA-34* alleles. We sequenced 1,277 isolates; 948 isolates were from other countries in Europe. The *penA-34* clades from Europe are labeled M1 and M2, as noted by Harris et al. (5).

Cluster de Gonocoque en pratique, analyse phylogénétique + association fDR/resistance n= 1277 (RU) +948 (Europe)

Table 2. Association between antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates and presence in lineage A of the phylogeny, England*

Susceptibility	Lineage A, no. isolates	Lineage B, no. isolates	aOR	95% CI	p value
Reduced					
Ceftriaxone, MIC ≥ 0.015 mg/L					
No	572	418	Referent	–	–
Yes	263	15	15.4	8.50–27.8	<0.001
Cefixime, MIC ≥ 0.03 mg/L					
No	544	370	Referent	–	–
Yes	291	63	3.97	2.76–5.76	<0.001
Azithromycin, MIC ≥ 0.25 mg/L					
No	328	367	Referent	–	–
Yes	507	66	7.50	5.37–10.5	<0.001
Resistant					
Penicillin, MIC >1 mg/L or β -lactamase positive					
No	671	378	Referent	–	–
Yes	164	55	1.33	0.92–1.93	0.134
Ciprofloxacin, MIC >0.06 mg/L					
No	400	408	Referent	–	–
Yes	435	25	18.2	11.4–29.2	<0.001

*Each model adjusted for location inside or outside of London, and patient age, sexual orientation, and ethnicity. Nine isolates did not have MIC data. Bold text indicates statistical significance, i.e., $p < 0.05$ and 95% CI does not cross 1. aOR, adjusted odds ratio.

Mycoplasme genitalium

- Rappel des faits
- Infection que sous la ceinture (et arthrite)
- Pas d'atteinte pharyngée
- Dépistage que si symptomatique (ou partenaire de +)
- Indication contrôle de guérison à S4
- Doxycycline 200mg*7j
 - Si macrolides S, Azithromycine 1000mg J1, 500mg J2-J3
 - Si macrolides R, Moxifloxacine 400mg/j *10j
- Si compliqué, MOXIFLOXACINE 400mg/j *14j

British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018)

International Journal of STD & AIDS
2019, Vol. 30(10) 938–950
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0956462419825948
journals.sagepub.com/home/std
SAGE



Summary of recommendations

Recommendation	Grading
Test for <i>M. genitalium</i> infection in all males with non-gonococcal urethritis	1B
Test for <i>M. genitalium</i> infection in all individuals with signs and symptoms suggestive of pelvic inflammatory disease (PID)	1B
Test current sexual partners of persons infected with <i>M. genitalium</i>	1D
First void urine is the specimen of choice in males	1C
Vaginal swabs (clinician- or self-taken) are the specimen of choice in females	1C
All <i>M. genitalium</i> -positive specimens should be tested for macrolide resistance-mediating mutations	1B
Treatment regimens for uncomplicated infection:	
Doxycycline 100 mg two times daily for 7 days followed by azithromycin 1 g orally as a single dose then 500 mg orally once daily for 2 days	1D
Moxifloxacin 400 mg orally once daily for 10 days	1B
Treatment regimens for complicated infection:	
Moxifloxacin 400 mg orally once daily for 14 days	1D
Alternative treatment regimens:	
Doxycycline 100 mg two times daily for 7 days followed by pristinamycin 1 g orally four times daily for 10 days	2C
Pristinamycin 1 g orally four times daily for 10 days	2C
Doxycycline 100 mg orally twice daily for 14 days	2C
Minocycline 100 mg orally twice daily for 14 days	2D
All patients should attend for a test-of-cure five weeks (and no sooner than three weeks) after the start of treatment to ensure microbiological cure	1D

Epidémiologie

Prévalence mondiale de la R aux macrolides
10% avant 2010
↗ 51,4% [IC95 40,3-62,4] en 2016-2017

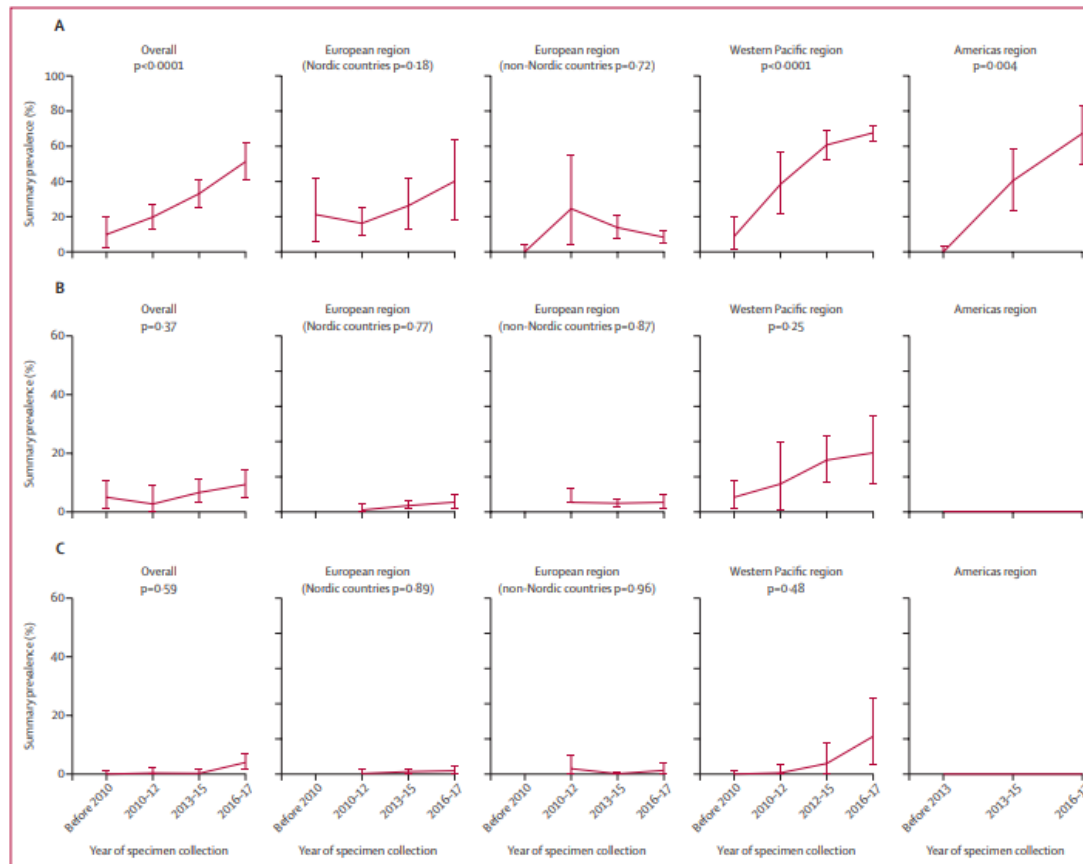
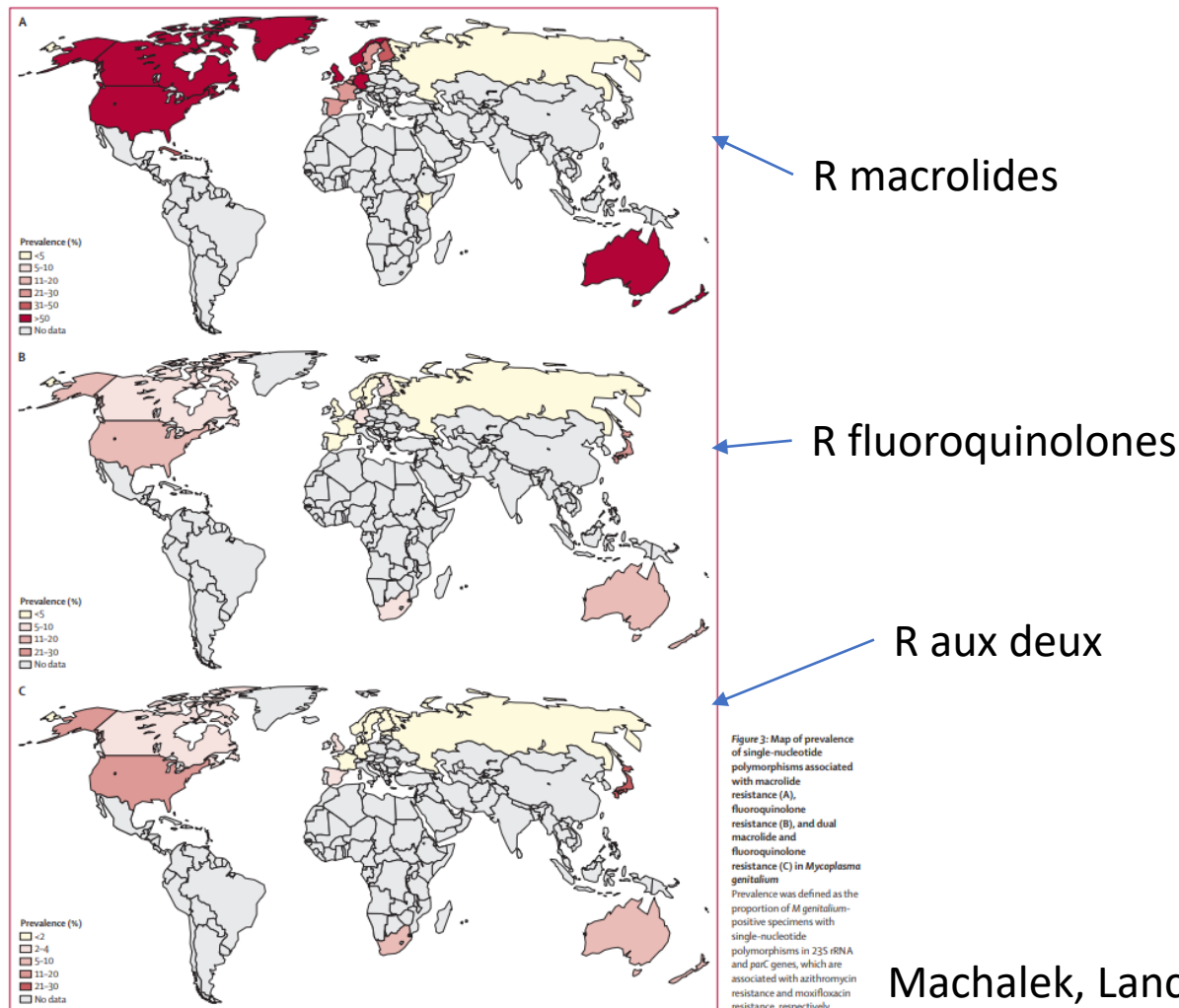


Figure 2: Prevalence of single-nucleotide polymorphisms associated with macrolide resistance (A), fluoroquinolone resistance (B), and dual macrolide and fluoroquinolone resistance (C) in *Mycoplasma genitalium*, by year of specimen collection and WHO geographical region
Prevalence was defined as the proportion of *M genitalium*-positive specimens with single-nucleotide polymorphisms in 23S rRNA and parC genes, which are associated with azithromycin resistance and moxifloxacin resistance, respectively. Error bars represent 95% CIs. Meta-regression p values for linear differences in the average prevalence between the subgroups are shown. For the WHO African region, data for the prevalence of mutations associated with azithromycin resistance or fluoroquinolone resistance were available only for 2010-12 and 2016-17, so temporal trends could not be presented. For the WHO Americas region, data for the prevalence of mutations associated with fluoroquinolone resistance and dual resistance to macrolides and fluoroquinolones were available only for 2013-15 and 2016-17, so temporal trends were not presented for these data.

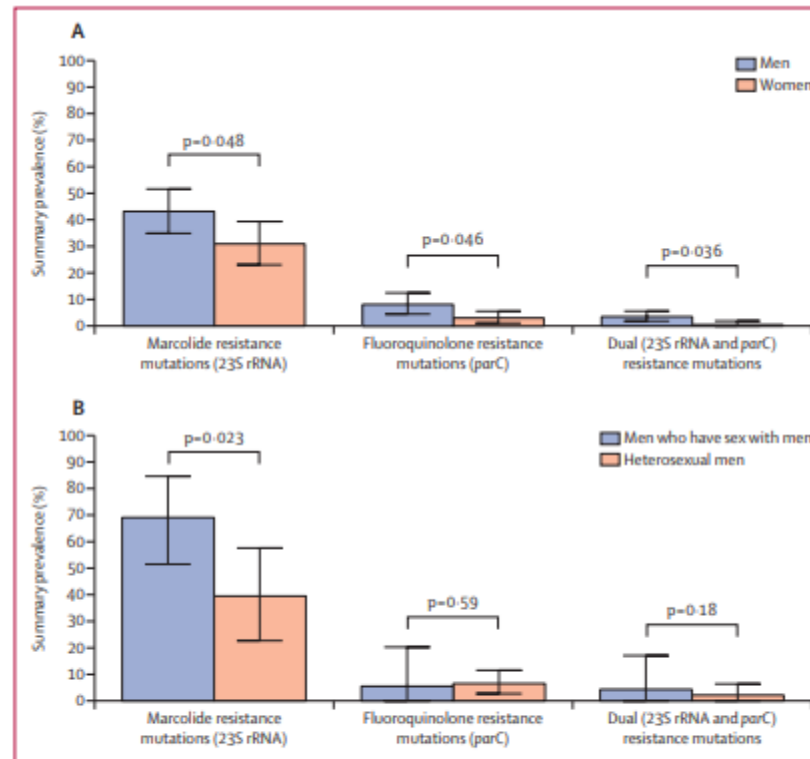
Epidémiologie

Prévalence mondiale de la R aux macrolides
10% avant 2010
↗ 51,4% [IC95 40,3-62,4] en 2016-2017



Machalek, Lancet ID 2020

Ici encore des clusters?



♂ vs ♀

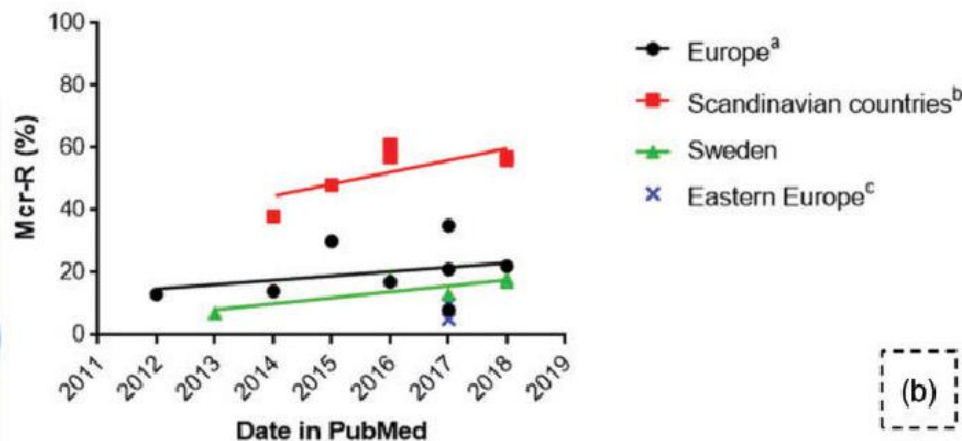
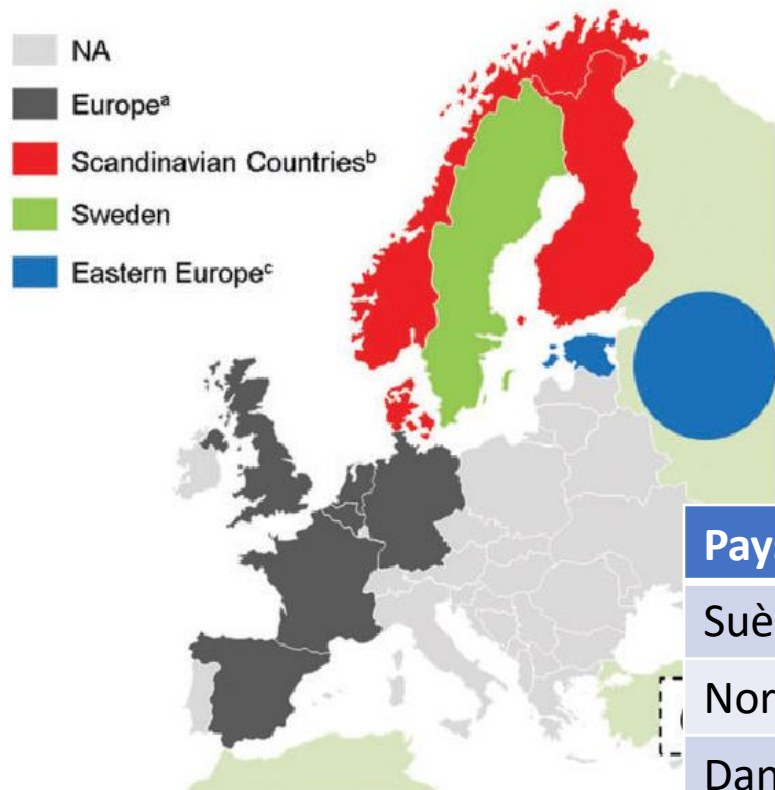
♂
HSH vs « HSF »

Figure 4: Prevalence of single-nucleotide polymorphisms associated with macrolide resistance, fluoroquinolone resistance, and dual macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* by sex (A) and in heterosexual men versus men who have sex with men (B)

Prevalence was defined as the proportion of *M genitalium*-positive specimens with single-nucleotide polymorphisms in 23S rRNA and parC genes, which are associated with azithromycin resistance and moxifloxacin resistance, respectively. Error bars represent 95% CIs. p values for meta-analysis subgroup effects are shown.

Focus Europe du Nord

Suède : R macrolides 14 %
 Norvège R macrolides 56 %
 Danemark 50 %



Pays	% R macrolides	Urethrite nonG
Suède	14%	Doxy en 1
Norvège	56%	Azt en 1
Danemark	50%	Azt en 1

Machalek, Lancet ID 2020

Fernandez-Huerta et al., IJ STD and AIDS 2020



PREP VIH et résistance?

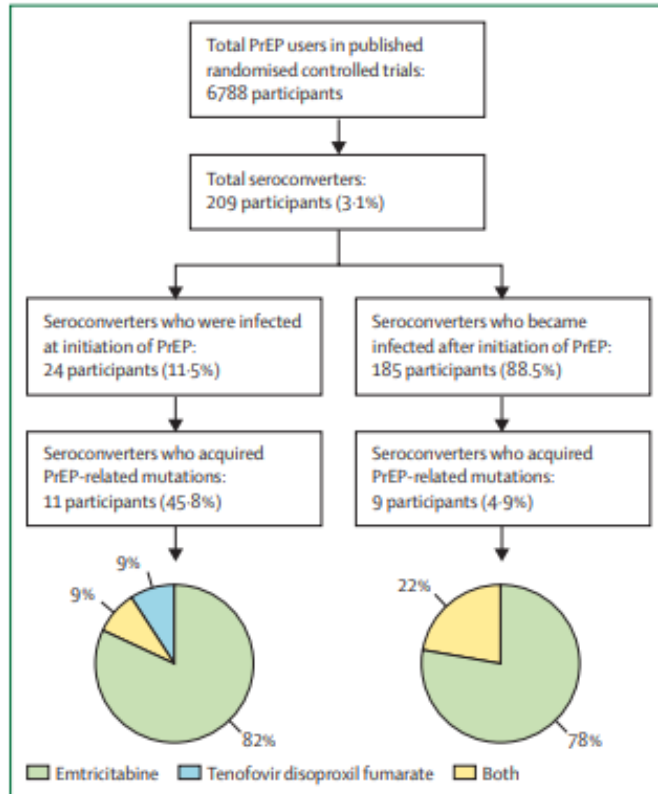


Figure 2: Seroconverters and resistance development reported in major published randomised controlled trials on PrEP

Overall data are from major published randomised controlled trials on PrEP: IPPrEx, PARTNER, TDF2, PROUD, FEM-PrEP, VOICE, HPTN067, and IPERGAY (see table 3). PrEP=pre-exposure prophylaxis.

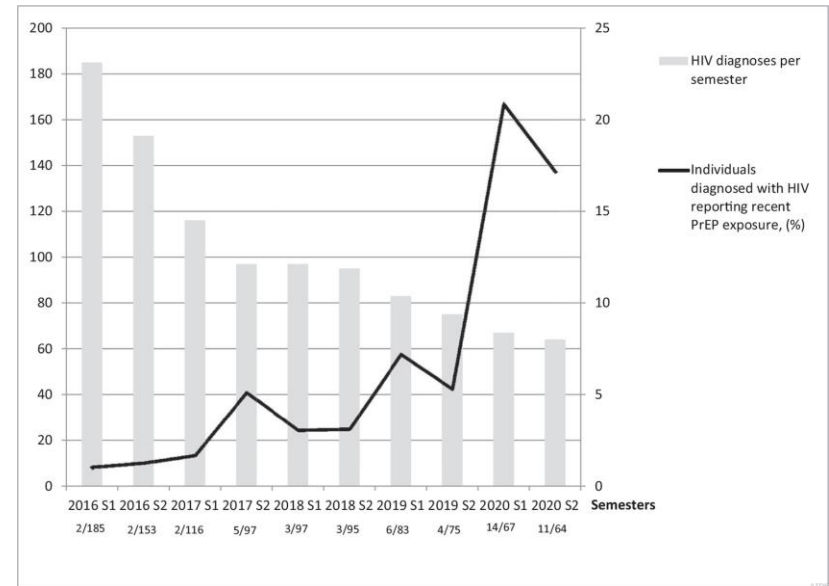
Mutations	
Nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitor	Non-nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitor
Met184Val*, Leu103Ala, Leu100Ile, Leu74Val	None
Met184Val*	Ala98Gly, Lys103Asn
Met184Val*	None
Met184Val*, Lys65Arg*, Lys70Thr	Lys103Asn
Met184Val*, Lys65Arg*	Lys103Ser, Glu138Gln, Tyr188Leu
Met184Val*, Lys70Arg, Met41Leu, Asp67Gly, Thr69Asp, Lys70Arg, Tyr215Glu	Tyr181Cys
None (wild-type)	None (wild-type)

Ambrosioni et al., Lancet HIV 2021



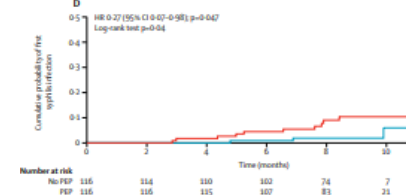
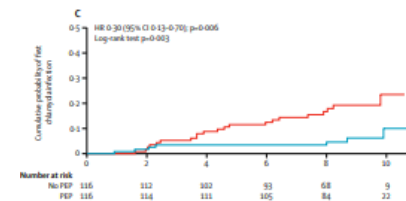
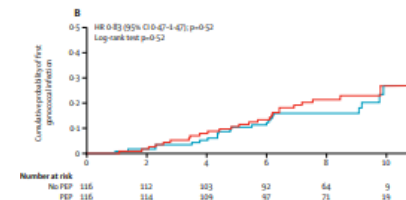
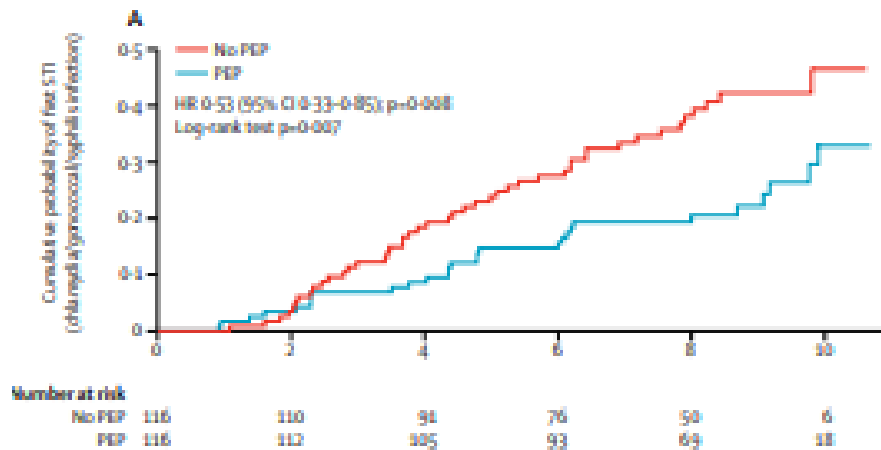
PREP VIH et résistance?

- Dean Street, Londres
- Diagnostic VIH
- N=1030
- 55 sous PREP (5%)
- Séroconversion rare (5%)
- Surtout infection méconnue antérieure
- M184V surreprésentée (30% vs 1%, $p < 0,01$)
- 42 suivis à S24, CV indétectable 100%



PREP et Doxycycline?

- Revue : Grant et al., CID 2020
- Sous étude d'IPERGAY, Molina et al., Lancet ID 2018
- Prise de 200mg à H48, max H72 d'un risque ponctuel



Gonocoque

Chlamydia

Syphilis

Conclusion

- Au quotidien, seul M genitalium pose souci aujourd'hui en France
- Par contre, impact sur toutes les IST de nos prescriptions
- Limite de l'azithromycine, trop faible barriere génétique
- Gonocoque > monothérapie
- Le Futur
 - Antibiogramme génotypique plus systématique?Et/ou
 - Analyse de Cluster?
 - Utilisation d'un score de risque de résistance?
- Simplification, un germe - un traitement peut être abusif (cf LGV)

