

Traitement de l'infection à Gonocoque: une Impasse Annoncée

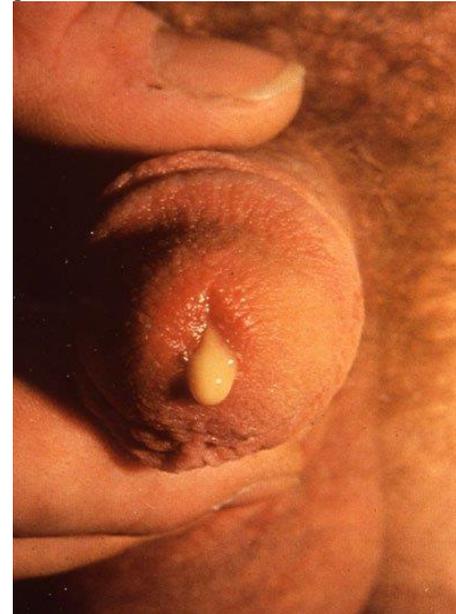
Dr Asma FERJANI REKIK
Service de Microbiologie

Dr Wissem HACHFI
Service de Maladies
Infectieuses

CHU Farhat Hached Sousse

Cas Clinique

- Un homme de 33 ans, Sousse
- Sans ATCDs pathologiques
- Début Juin 2014:
- Se plaint d'un écoulement de pus au méat depuis 4 jours
- Apyrétique
- état général conservé



Cas clinique

- Quel est votre diagnostic?
- Quel(s) serai(en)t le(s) germe(s) en cause ?

Écoulement urétral

Urétrite



- *N. gonorrhoeae*
- *C. trachomatis* (D-K)
- *M. genitalum*
- *U. urealyticum*
- *T. vaginalis*

Urétrite

***Neisseria gonorrhoeae* : 10 – 15 %**

UNG (urétrites non gonococciques)

- *C. trachomatis*: 30 - 50 %
- *M. genitalium*: 20 %
- *U. urealyticum*: 10 %
- *T. vaginalis* : 1%

Association de 2 germes . 30 - 40% des cas

Cas clinique

Quels sont les **éléments anamnestiques pertinents**

1. La durée de l'incubation
2. L'ancienneté des symptômes
3. Le type de l'écoulement
4. La fièvre
5. Partenaire homo/hétérosexuels

Cas clinique

Quels sont les **éléments anamnestiques pertinents**

1. La durée de l'incubation
2. L'ancienneté des symptômes
3. Le type de l'écoulement
4. La fièvre
5. Partenaire homo/hétérosexuels

Cas clinique

Ce patient:

- Apparition **brutale** de l'écoulement urétral **3 jours** après un rapport sexuel non protégé
- Pas de relation homosexuelle
- l'écoulement est **abondant, purulent, douloureux** (lame de rasoir), « chaude pisse »

Avant l'antibiothérapie, un prélèvement bactériologique est-il indispensable ?

A- Oui

B- Non

Avant l'antibiothérapie, un prélèvement bactériologique est-il indispensable ?

A- Oui

B- Non

PRISE EN CHARGE

IST :

Approche syndromique

VS

Approche étiologique

IST:

Approche étiologique

Germes sexuellement transmissibles

Neisseria gonorrhoeae
Chlamydia trachomatis
Treponema pallidum
Haemophilus ducreyi
Mycoplasma hominis, genitalium
Ureaplasma urealyticum
Klebsiella granulomatis
Shigella sp
Streptococcus groupe B
Gardnarella vaginalis

Herpès simplex virus
Cytomégalovirus, EBV
Virus de l'hépatite B, C
Papillomavirus (HPV)
VIH1, VIH2, HTLV-1

Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Trichomonas vaginalis

Candida albicans

Sarcoptes scabiei
Phtirius inguinalis

Approche étiologique = problématique

- Coût augmenté
- Manque d'accessibilité des tests diagnostiques
- Ex complémentaires insuffisamment fiable (défaut de sensibilité et spécificité)

IST :

Approche syndromique

Approche syndromique

- Bien qu'il existe plus d'1 vingtaine de germes pouvant se propager par voie sexuelle
 - ➔ **les différentes IST ont tendance de produire les mêmes symptômes**
- Ensembles des symptômes = Syndrome

Approche syndromique

- Écoulement urétral
- Ulcération génitale
- Leucorrhées
- Douleur pelvienne
- Bubon inguinal
- Gros testicule
- Conjonctivite néonatale

Approche syndromique

- En cas de syndrome (écoulement, ulcération..)



**Traitement probabiliste des IST
responsable de ce syndrome**

Approche syndromique

- **Diagnostic clinique sommaire**
- Principe: **traitement probabiliste**
- **Pas de microbiologie**
- **Accompagnée d'1 message de prévention**
 - . Comportements à risque
 - . Préservatifs
 - . Dépistage VIH, Syphilis, VHB
 - . Traiter les partenaires
 - . Pas de rapports sexuels jusqu'à guérison
 - . Revoir dans 7 jours

Critères de choix des médicaments utilisés en cas d'IST

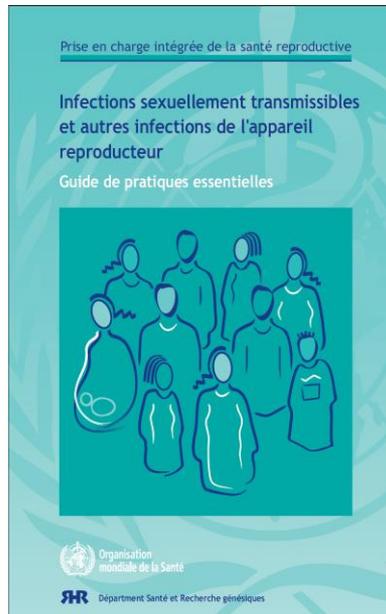
- Efficacité élevée (> 95%)
- Coût faible
- Tolérance correcte
- Non inducteur de résistance
- Traitement minute
- Non contre indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement

Approche syndromique

- Approche syndromique
 - ➔ Diminution de la prévalence des IST
 - Mayaud AIDS 1997 (Tanzanie)
 - Harisson AIDS 2000 (Afrique du Sud)

Approche syndromique

- Préconisée par l'OMS
- Adoptée par la Tunisie après adaptation aux réalités de notre pays (PNLS)



Infections sexuellement transmissibles et autres infections de l'appareil reproducteur
Guide de pratique essentielles
OMS 2005

Global action plan
to control the spread and impact of
antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*

Cas clinique, la suite...

Au dispensaire:

- Pas de prélèvement bactériologique
- Ordonnance:
 - . Ciprofloxacin 500 mg monodose PO
 - . Doxycycline 200 mg/j x 7 jours

Que pensez-vous de cette prise en charge ?

- Pas de prélèvement bactériologique
- Ordonnance:
 - . Ciprofloxacin 500 mg monodose PO
 - . Doxycycline 200 mg/j x 7 jours

Que pensez-vous de cette prise en charge ?

1. Bonne conduite à tenir
2. Antibiothérapie non adaptée, prélèvement urétral et moyens de prévention manquent
3. Antibiothérapie non adaptée et les moyens préventifs manquent
4. C'est juste l'antibiothérapie qui est non adaptée
5. Antibiothérapie adaptée et manque le prélèvement

Que pensez-vous de cette prise en charge ?

1. Bonne conduite à tenir
2. Antibiothérapie non adaptée, prélèvement urétral et moyens de prévention manquent
- 3. Antibiothérapie non adaptée et les moyens préventifs manquent**
4. C'est juste l'antibiothérapie qui est non adaptée
5. Antibiothérapie adaptée et manque le prélèvement

Quel bilan complémentaire?

1. Sérodiagnostic VIH
2. TPHA VDRL
3. Sérodiagnostic hépatite A
4. Sérodiagnostic hépatite B
5. Sérodiagnostic hépatite C
6. Sérodiagnostic herpes simplex virus (HSV)

Quel bilan complémentaire?

1. Sérodiagnostic VIH
2. TPHA VDRL
3. Sérodiagnostic hépatite A
4. Sérodiagnostic hépatite B
5. Sérodiagnostic hépatite C
6. Sérodiagnostic herpes simplex virus (HSV)

Approche syndromique

- **Diagnostic clinique sommaire**
- Principe: **traitement probabiliste ?**
- **Pas de microbiologie**
- **Accompagnée d'1 message de prévention?**
 - . Comportements à risque
 - . Préservatifs
 - . Dépistage VIH, Syphilis, VHB
 - . Traiter les partenaires
 - . Pas de rapports sexuels jusqu'à guérison
 - . Revoir dans 7 jours

OMS:

Écoulement urétral

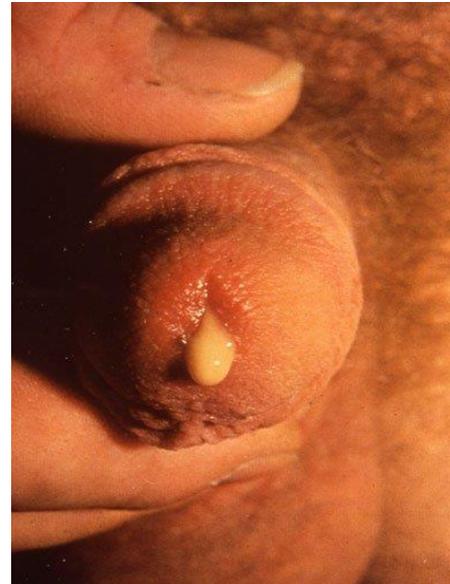
TRAITEMENT = DOUBLE

Tt « minute » anti gonococcique + Tt anti-chlamydiae

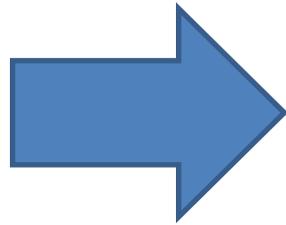
CEFTRIAZONE	500 mg IM	+++	
CEFIXIME	400 mg PO	++	
SPECTINOMYCINE	2 gr IM		++
+			
* DOXYCYCLINE	200 mg/jr x 7 jrs	+++	
* AZITHROMYCINE	1 gr PO (monodose)		+++

Cas clinique, la suite...

- Juillet 2015
- Patient reconsulte
- Persistance de l'écoulement urétral



Cas clinique, suite...



Echec thérapeutique

Quelle(s) serai(en)t la (les)cause(s) de cet échec thérapeutique ?

- A- Gonocoque résistant aux fluoroquinolones
- B- Urétrite à *Trichomonas vaginalis*
- C- Partenaire(s) non traitée(s)
- D- Mauvaise observance
- E- Autres rapports sexuels contaminant avant guérison

Quelle(s) serai(en)t la (les)cause(s) de cet échec thérapeutique ?

- A- Gonocoque résistant aux fluoroquinolones
- B- Urétrite à *Trichomonas vaginalis*
- C- Partenaire(s) non traitée(s)
- D- Mauvaise observance
- E- Autres rapports sexuels contaminant avant guérison

Écoulement urétral

= Traitement pour:

- Infection non compliquée par le gonocoque et *Chlamydia trachomatis*
- En cas d'écoulement persistant ou récurrent
 - Gonocoque résistant aux FQ, C3G ??
 - *Trichomonas vaginalis*, *M. genitalium*

Quelle est votre conduite à tenir ?

Conduite à tenir

- **Prélèvement urétral** indispensable
 - Adapter l'antibiothérapie
 - Insister sur la prévention

Prélèvements

1. Faire un prélèvement de l'écoulement urétral
2. Faire un ECBU
3. Echantillon d'urines (1^{er} jet): au moins 20cc
4. Faire des hémocultures
5. Faire un prélèvement anal

Prélèvements

1. Faire un prélèvement de l'écoulement urétral
2. Faire un ECBU
3. Echantillon d'urines (1^{er} jet): au moins 20cc
4. Faire des hémocultures
5. Faire un prélèvement anal

Prélèvements

Culture

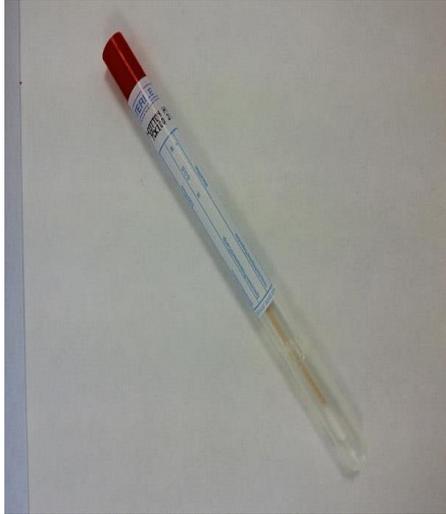
- Écoulement urétral
- Écouvillonnage endo-urétral
- Échantillon d'urine
- Endocol
- Pharyngé
- Anal

PCR

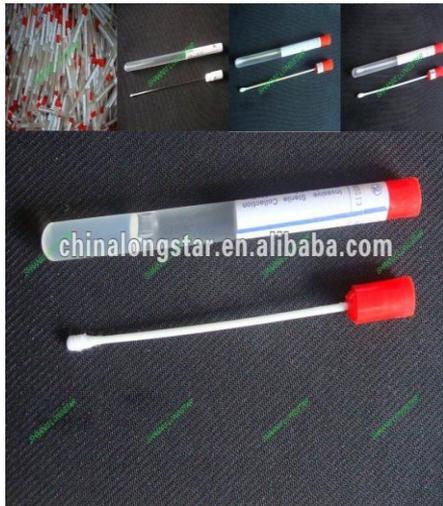
- Endocol
- **Vagin**
- Urètre
- Idéal=2 heures après miction

- **Sperme**
- **Urine**
- Anal
- Pharyngé

Prélèvements



Fait au laboratoire
Directement acheminé



Acheminement
moins rapide
<24H

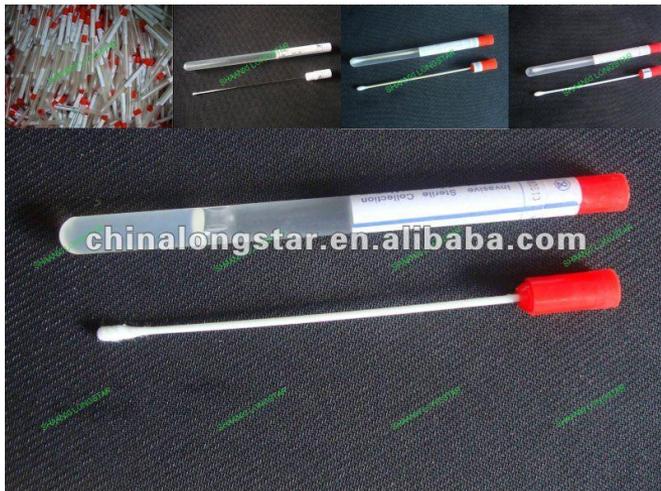


Les milieux de Transport

Culture

- Milieu de transport gélosé

! Inhibition PCR



Tests moléculaires

1 seul écouvillon (NG
C. Trachomatis)

+ milieux de transport
spécifiques aux
différents test

Non interchangeables



Le diagnostic de la gonococcie repose:

1. La PCR qui est le test de référence
2. L'examen direct de l'écoulement
3. La culture immédiate du prélèvement
4. Des tests rapides
5. La sérologie

Le diagnostic de la gonococcie repose:

1. La PCR qui est le test de référence
2. L'examen direct de l'écoulement
3. La culture immédiate du prélèvement
4. Des tests rapides
5. La sérologie

Diagnostic de la gonococcie

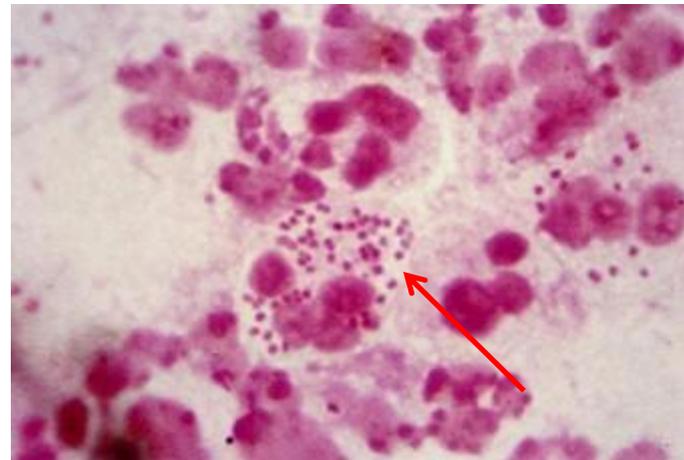
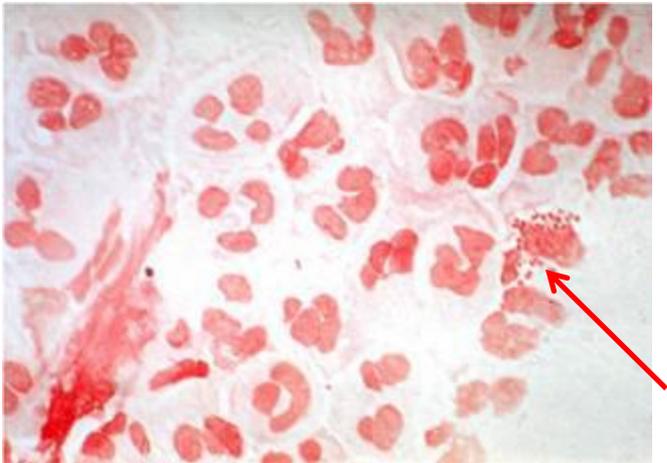
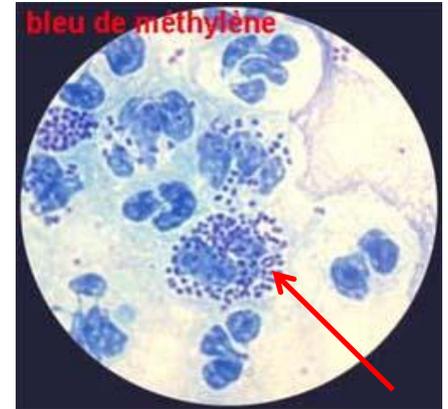
Techniques de référence:

- L'examen direct de l'écoulement
- + La culture immédiate du prélèvement

Diagnostic + Antibiogramme

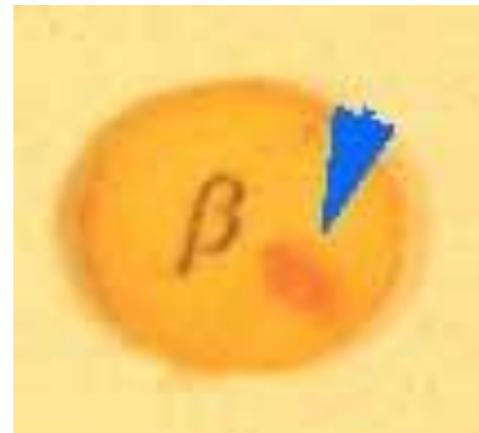
La microscopie

- Coloration au bleu de méthylène
- Coloration de Gram



La culture

- Méthode de référence
- Milieux de culture: gélose chocolat + isovitalex milieu sélectif VCN
- Sensibilité et spécificité élevées
- Antibiogramme, sérotypage, génotypage



PCR

- Augmente la sensibilité: par ex peut trouver Ng dans les urines du 1° jet, ou **secrétions vaginales d'un sujet **asymptomatique****
- Couplée à PCR *Chlamydia trachomatis*,
 - diagnostiquer les coinfections symptomatiques,
 - dépister les coinfections asymptomatiques,
 - débusquer l'agent infectieux que l'on avait pas pensé à rechercher!
- Sur urines 1° jet, > deux heures sans miction
- Prélèvement de gorge

En pratique

Patient symptomatique

Ecouvillon classique
(m de transport)
Ecouvillon spécial
(gono/C. trachomatis PCR)

Patient asymptomatique

1^{er} jet d'urine + pvt génital

culture

PCR (GN/Ct)

PCR urines moins invasives que les
prélèvements urétraux!

La sensibilité aux antibiotiques

Recommandations:

Société Française de Microbiologie: **SFM**

EUropean **C**ommittee on **A**ntimicrobial
Susceptibility **T**esting : **EUCAST 2015**

Données antérieures **CA-SFM 2013**

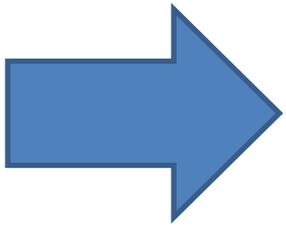
Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Remarques
	S	R	
Pénicilline G Amoxicillin	$\leq 0,06$ $\leq 0,25$	>1 >2	La production de bêta-lactamase doit être détectée par une technique chromogénique dès l'isolement . Elle confère la résistance à la pénicilline G, aux amino-, carboxy- et uréido-pénicillines. L'activité de ces bêta-lactamines est restaurée lors de l'association avec un inhibiteur de bêta-lactamase. La détection d'une sensibilité diminuée aux pénicillines sera effectuée en routine par détermination de la CMI de la pénicilline G sur gélose chocolat PolyViteX [®] ; si la méthode E-test [®] est utilisée, ensemercer par recouvonnage. Pour les souches ne produisant pas de bêta-lactamase, la sensibilité aux amino, carboxy et uréido-pénicillines peut être déduite de la sensibilité à la pénicilline déterminée par mesure des CMI. La diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3ème génération est mieux détectée avec le céfixime
Céftriaxone Céfixime	$\leq 0,12$		
spectinomycine	≤ 64	>64	
chloramphénicol	≤ 4	>16	
tétracycline	$\leq 0,5$	>1	Interprétation valable pour la doxycycline et la minocycline. Un diamètre < 19 mm fait suspecter une résistance due à la présence du gène tetM qui concerne également la minocycline.
Azithromycine	$\leq 0,25$	$>0,5$	
Ofloxacine Ciprofloxacine	$\leq 0,12$ $\leq 0,03$	$> 0,25$ $> 0,06$	La détection d'une sensibilité diminuée ou d'une résistance aux fluoroquinolones est effectuée à l'aide d'un disque d'acide nalidixique (30 µg). Si le diamètre est inférieur à 25 mm , mesurer les CMI de l'ofloxacine ou de la ciprofloxacine

La sensibilité aux antibiotiques

Résistance naturelle du *N. gonorrhoeae*

- Triméthoprim
- Lincosamides
- Polymyxines
- Glycopeptides

Cas clinique, suite...



résultat du prélèvement

Cas clinique, Résultat prélèvement urétral

Examen direct : Cocci à Gram négatif

Culture: *Neisseria gonorrhoeae*

Antibiogramme

Pénicilline G: **L** (CMI: 0,5mg/l)

Amoxicilline: S (CMI:0,06 mg/l)

Céftriaxone: S (CMI: 0,06mg/l)

Spectinomycine: S

Azithromycine: **R**

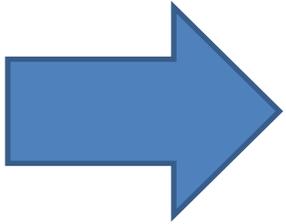
Tétracycline: **R**

Ofloxacine: **R**

Ciprofloxacine: **R**

Rifampicine: S

Cas clinique, suite...



Antibiothérapie?

En Tunisie: Écoulement urétral

TRAITEMENT = DOUBLE

Tt « minute » anti gonococcique + Tt anti-chlamydiae

CEFTRIAZONE	500 mg IM	+++
CEFIXIME	400 mg PO	++
SPECTINOMYCINE	2 gr IM	++

+

* DOXYCYCLINE	200 mg/jr x 7 jrs	+++
* AZITHROMYCINE	1 gr PO (monodose)	+++

Cas clinique, Résultat prélèvement urétral

Cette souche présente:

1. Une pénicillinase (PPNG)
2. Une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines
3. Résistance plasmidique aux tétracyclines
4. Résistance chromosomique aux fluoroquinolones
5. Résistance plasmidique aux fluoroquinolones

Cas clinique, Résultat prélèvement urétral

Cette souche présente:

1. Une pénicillinase (PPNG)
2. Une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines
3. Résistance plasmidique aux tétracyclines
4. Résistance chromosomique aux fluoroquinolones
5. Résistance plasmidique aux fluoroquinolones

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

Chez le gonocoque, le mécanisme le plus fréquent de **résistance aux pénicillines** est:

1. Altération de la cible PLP 2 (gène *pen A*)
2. Altération de la cible PLP 1 (gène *Pen C*)
3. Acquisition de pénicillinase d'origine plasmidique de type TEM-1
4. Modification de la porine majeure PI (gène *pen B*)
5. Hyperexpression du système d'efflux MtrCDE (gène *mtr*)

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

Chez le gonocoque, le mécanisme le plus fréquent de **résistance aux pénicillines** est:

1. Altération de la cible PLP 2 (gène *pen A*)
2. Altération de la cible PLP 1 (gène *Pen C*)
3. Acquisition de pénicillinase d'origine plasmidique de type TEM-1
4. Modification de la porine majeure PI (gène *pen B*)
5. Hyperexpression du système d'efflux MtrCDE (gène *mtr*)

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

La résistance à **la pénicilline G**

- pénicillinase TEM 1 plasmidique minoritaire
- Mutations:**
 - PBP 1 et 2: **baisse d'affinité**
 - Protéines de la membrane externe PIA et PIB (porines): **impermeabilité**
 - Promoteur ou répresseur du gène de pompe Mtr CDE: **augmentation de l'efflux**

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

La résistance aux **fluoroquinolones**:

1. Est croisée pour toutes les quinolones
2. Résulte de l'hyperexpression du système d'efflux MtrCDE
3. Résulte essentiellement de mutations chromosomiques des *gyr A* et *par C*
4. Le dépistage de cette résistance est facilement effectué à l'aide d'un disque d'acide nalidixique
5. Les mutations combinées *gyr A+parC* sont responsables des résistances élevées

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

La résistance aux **fluoroquinolones**:

1. Est croisée pour toutes les quinolones
2. Résulte de l'hyperexpression du système d'efflux MtrCDE
3. Résulte essentiellement de mutations chromosomiques des *gyr A* et *par C*
4. Le dépistage de cette résistance est facilement effectué à l'aide d'un disque d'acide nalidixique
5. Les mutations combinées *gyr A+parC* sont responsables des résistances élevées

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

Les résistances aux **Tétracyclines**:

Plasmidique++

Gène *tet M*



CMI

Chromosomique

RCE croisée

+++aux β -
lactamines

***N. gonorrhoeae*: Sensibilité aux antibiotiques**

La résistance **aux céphalosporines de 3^{ème} génération**

- ✓ Mosaïque PLP2
- ✓ Mutations sur le promoteur pompe d'efflux
- ✓ Mutation sur PIB (porine) et sur PLP1

N. gonorrhoeae: Sensibilité aux antibiotiques

La résistance aux **Macrolides**

- ✓ méthylation des protéines ribosomales, mutations , efflux (MtrCDE)

N. gonorrhoeae

- **Problème de santé publique:**
 - Augmentation de l'incidence : **106 millions/an**
 - **Emergence de résistances** aux Antibiotiques (phénomène mondial, gonocoque futur « super bug »!)

Figure 1. Timeline of gonorrhoea antibiotic therapies and loss of antibiotics due to resistance

Sulphonamides



1938

Penicillin



1944

Tetracycline



1962

Cephalosporins



1980

Fluoroquinolones



1992



1942/43



1986,
1987



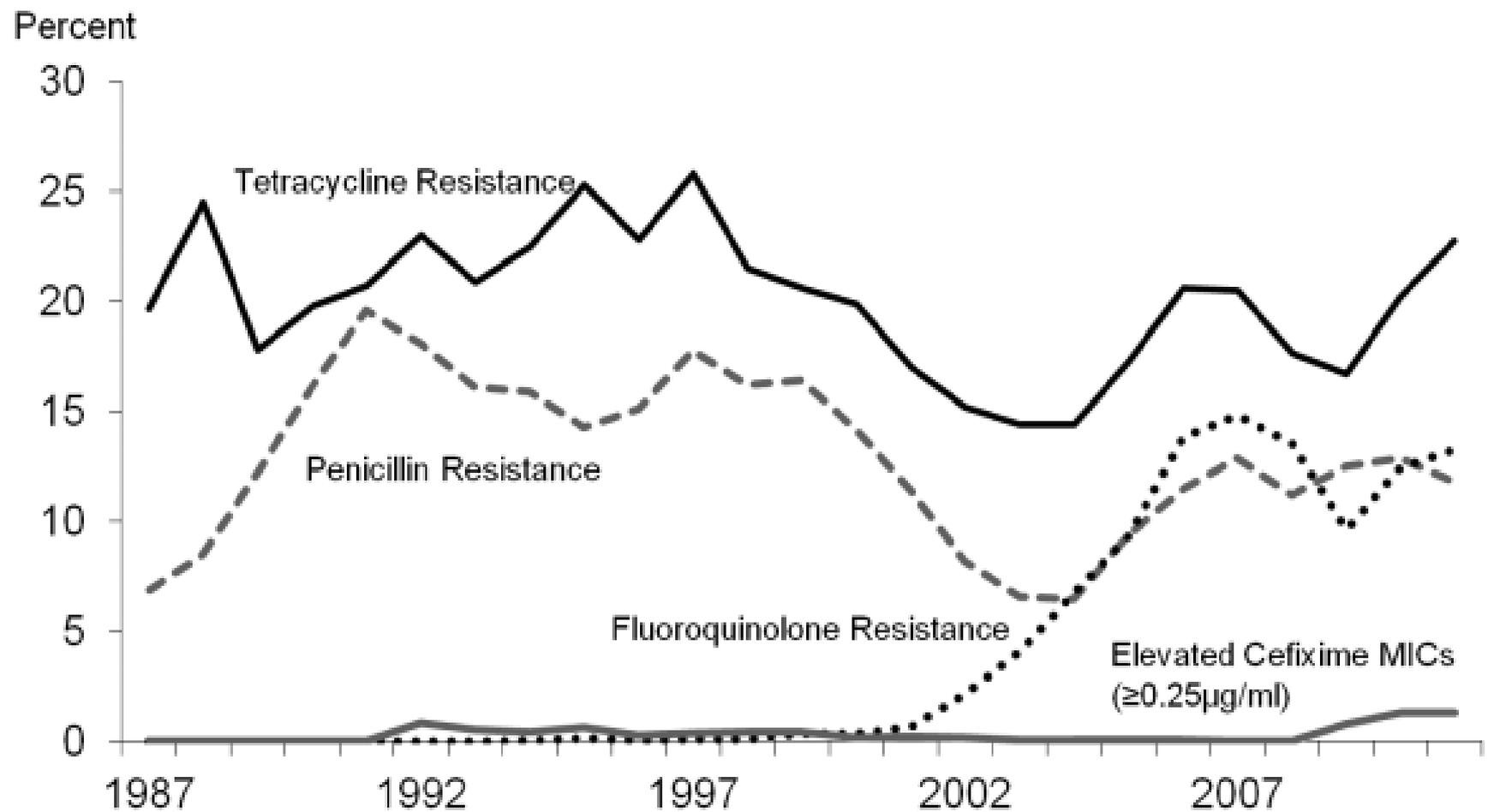
2007
"Super
Bug"
Status!



2009

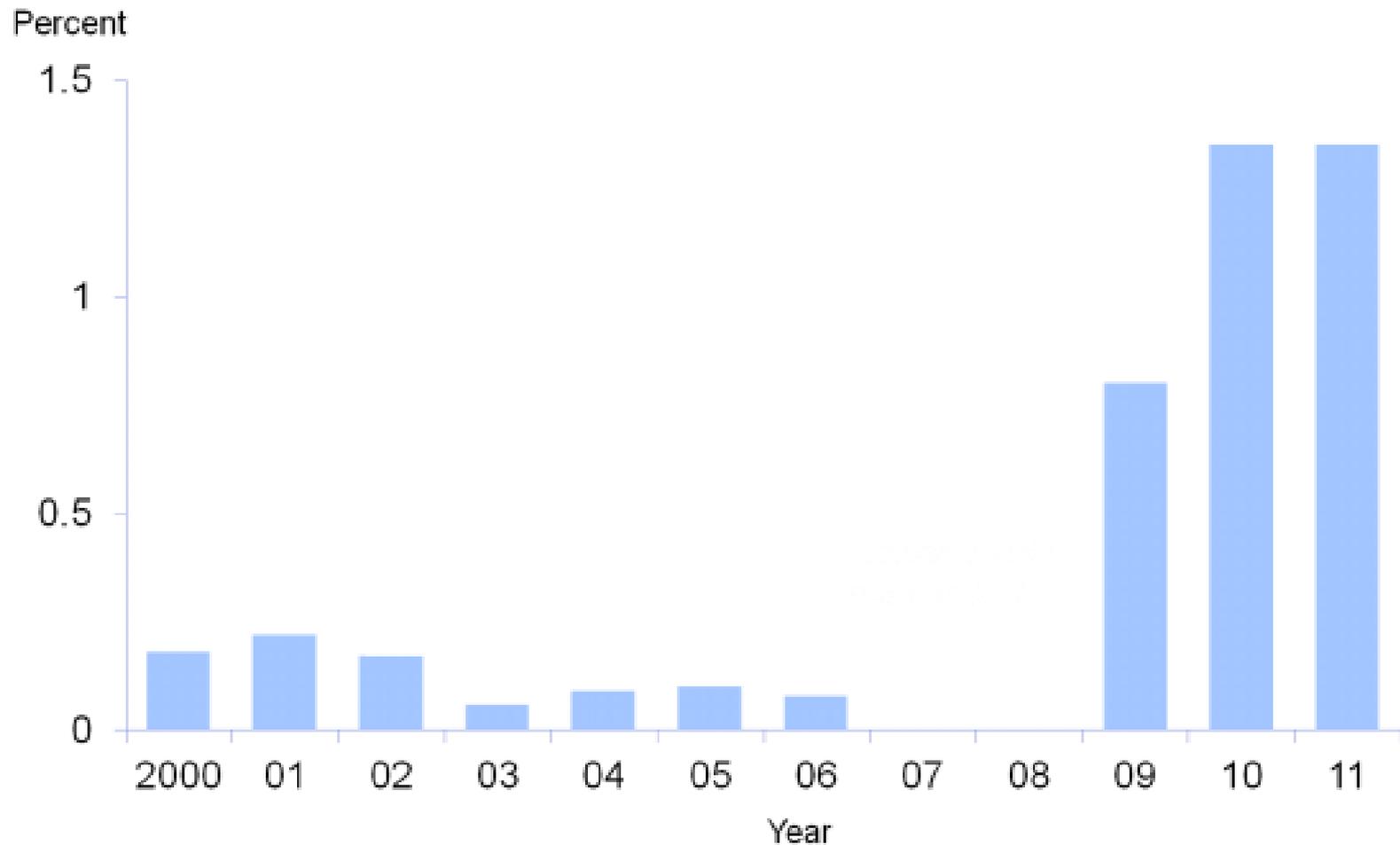
Source: Adapted from Unemo M & Shafer W, (2011) Ann NY Acad Sci. pE21

Figure 1: Prevalence of penicillin, tetracycline and fluoroquinolone resistance in urethral *N. gonorrhoeae* isolates



Source: CDC Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), US: 1987-2011

Figure 2: Proportion of urethral *Neisseria gonorrhoeae* isolates with elevated cefixime MICs ($\geq 0.25 \mu\text{g/ml}$)



Source: CDC Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), US: 2000–2011

Gonocoque

Map 2: Geographical distribution of gonococcal isolates with respect to susceptibility to cefixime, 2010

Countries with no strains that exhibit decreased susceptibility to cefixime

Countries with strains that exhibit decreased susceptibility to cefixime (<5%)

Countries with strains that exhibit decreased susceptibility to cefixime ($\geq 5\%$)



• Japon 2011

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2011, p. 3538–3545
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00325-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 7

Is *Neisseria gonorrhoeae* Initiating a Future Era of Untreatable Gonorrhea?: Detailed Characterization of the First Strain with High-Level Resistance to Ceftriaxone^{∇†}

Makoto Ohnishi,¹ Daniel Golparian,² Ken Shimuta,¹ Takeshi Saika,³ Shinji Hoshina,⁴
Kazuhiro Iwasaku,⁵ Shu-ichi Nakayama,¹ Jo Kitawaki,⁵ and Magnus Unemo^{2*}

• France 2011



Unemo, et al. AAC 2012

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 1273–1280

High-Level Cefixime- and Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel *penA* Mosaic Allele in a Successful International Clone Causes Treatment Failure

Magnus Unemo,^a Daniel Golparian,^a Robert Nicholas,^b Makoto Ohnishi,^c Anne Gallay,^d and Patrice Sednaoui^e

Antimicrobial susceptibility and genotypic
Neisseria gonorrhoeae: A 2-year study in Tun

Sensibilité aux antibiotiques et distribution
Neisseria gonorrhoeae: une étude de deux an

Laboratory of Microbiology and Immunology, UR02SP13,
CHU Farhat-Hached teaching hospital, avenue Ibn El Jazzar,
4000 Soussa, Tunisia

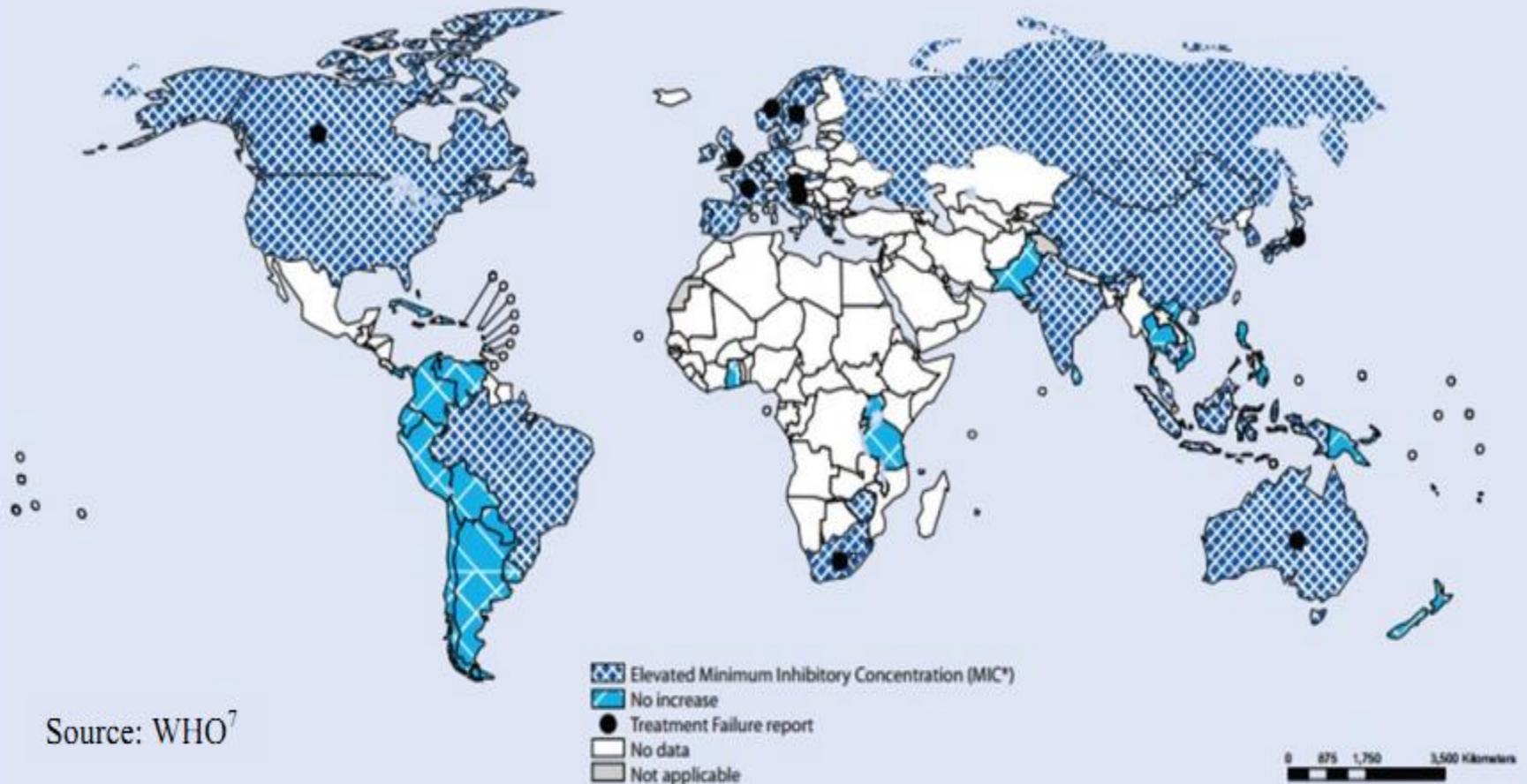
A. Ferjani*
M. Marzouk
F. Saghrouni
M. Hadj Ali
J. Boukadida

Twenty-seven
isolates A, B, C,
isolates from
antibiotic phe-
Independent

*Corresponding author

- 45 souches isolées
- Fifteen (33.33%) resistant to ciprofloxacin
- Four (8%) to azithromycin
- No antibiotic resistance to spectinomycin and ceftriaxone
- Three isolates: reduced susceptibility to ceftriaxone!!

Figure 1. Detection of decreased susceptibility to third-generation cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* and treatment failure up to 2010



Note: cefzime > 0.25µg/L or ceftriaxone > 0.125µg/L. The definition of decreased susceptibility to third generation cephalosporins differs across AMR testing methods. Countries are shaded where there has been any report of decreased susceptibility within their jurisdiction.



APUA[®]

April 2014
Volume 32, No. 1

NEWSLETTER

PUBLISHED CONTINUOUSLY SINCE 1983 BY THE ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS

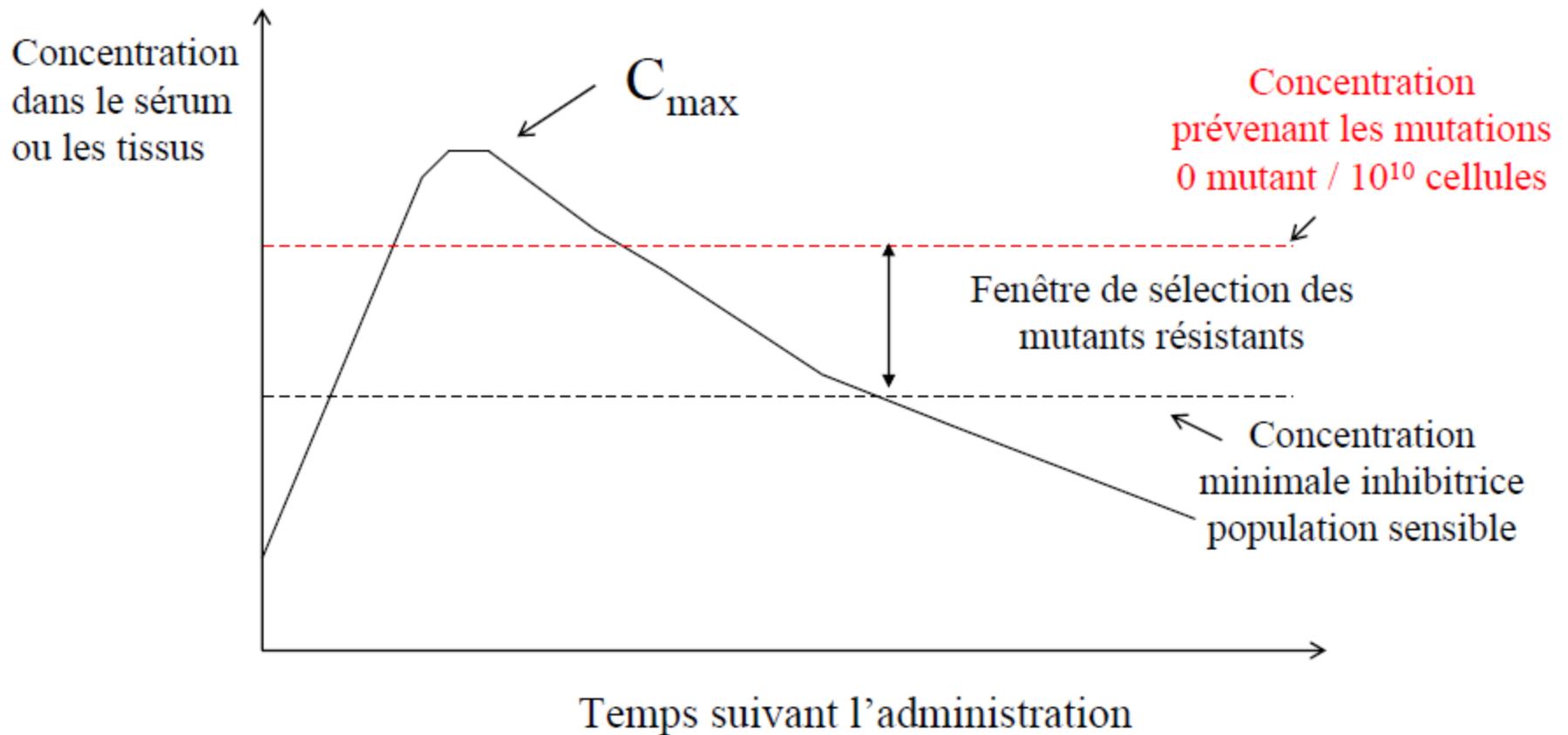
Neisseria gonorrhoeae: Another “ticking time bomb?”

Causes de la résistance?

- Pression de sélection par AB prescrite par ailleurs (FQ) chez des porteurs asymptomatiques
- Diffusion de **clones résistants +++**
- Rôle de la **monodose?** Problème de pharmacodynamie :
 - Bêta-lactamines sont bactéricides de façon temps dépendante: ce qui compte c'est que le temps pendant lequel les concentrations sont au dessus de la CMI soit suffisant: $T > CMI$

Par ailleurs il existe une **fenêtre de sélection des mutants R**

Fenêtre de sélection de mutants pour une population bactérienne



N. gonorrhoeae

- **Problème de santé publique:**
 - augmentation de l'incidence: 106 millions/an
 - émergence *de* résistances aux ATBs
- **Quel traitement ?**
- **Recommandations ?**

Global action plan

to control the spread and impact of
antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*



World Health
Organization



ESCMID EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

Dépister correctement
Traiter quand nécessaire
Suivre évolution des résistances
Adapter le ttt aux résistances

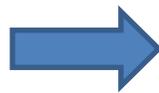
**2012 European Guideline on the
Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea
in Adults**



Écoulement urétral

Recommandations de l'OMS

- Approche syndromique +++
- Surveillance épidémiologique: études locales ..
- Définir l'échec au traitement, détecter la Rce
- Adapter le traitement
- Bon usage des ATBs

 Réduire l'incidence de gonococcie

 Lutter contre l'émergence de résistance

Écoulement urétral

TRAITEMENT = DOUBLE

Tt « minute » anti gonococcique

(en l'absence de complications +++ et de localisation extragénitale ±)

CEFTRIAZONE	500 mg IM	+++	
* CEFIXIME	400 mg PO		++
* SPECTINOMYCINE	2 gr IM		++
* OFLOXACINE	400 mg PO	+	
* CIPROFLOXACINE	500 mg PO		+

Écoulement urétral

TRAITEMENT = DOUBLE

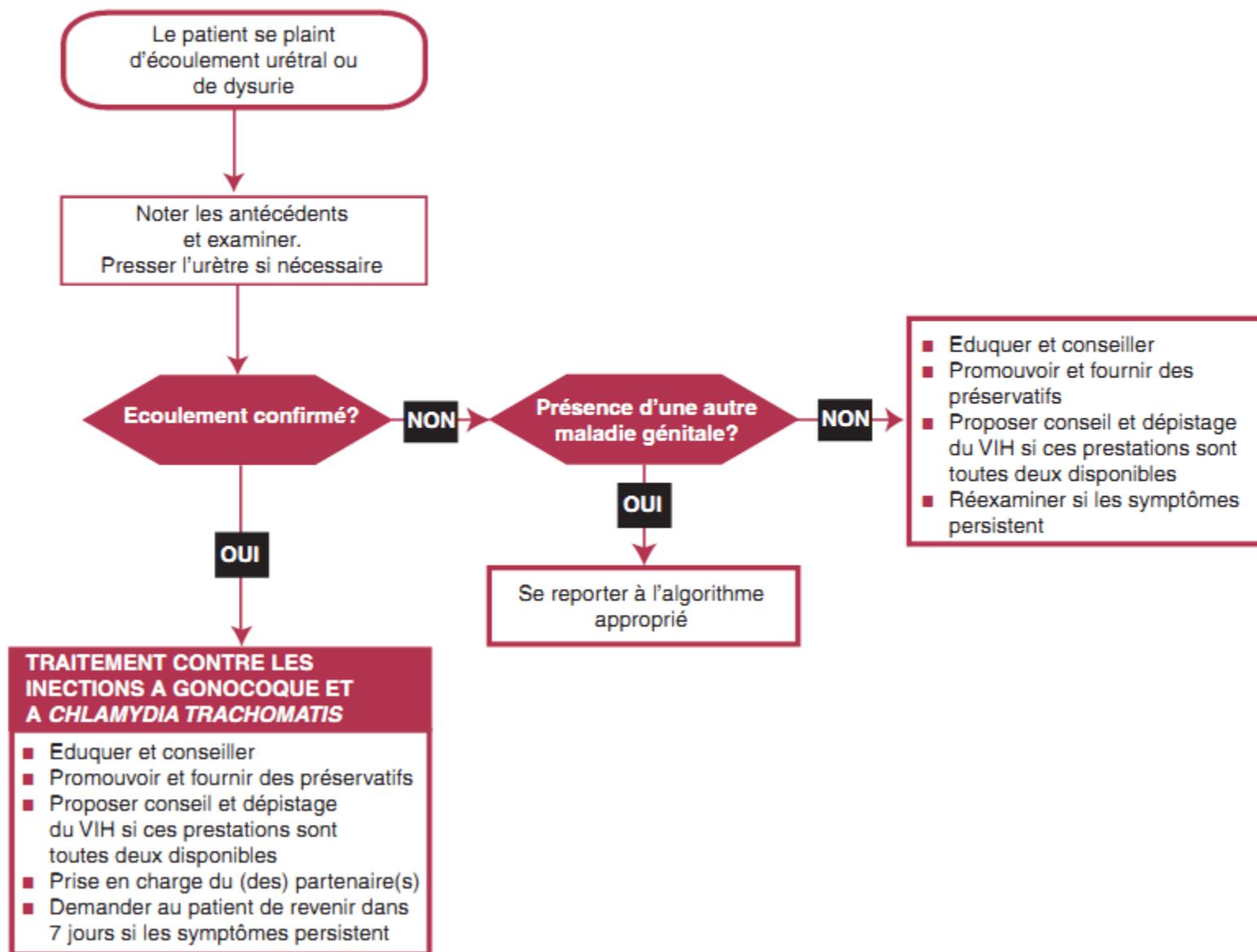
- Tt « long » antichlamydiae

* DOXYCYCLINE	200 mg/jr x 7 jrs	+++
* OFLOXACINE	600 mg/jr x 7 jrs	+
* TETRACYCLINE	2 gr/jr x 7 jrs	±
* ERYTHROCINE	2 gr/jr x 7 jrs	±

- Tt « minute » antichlamydiae

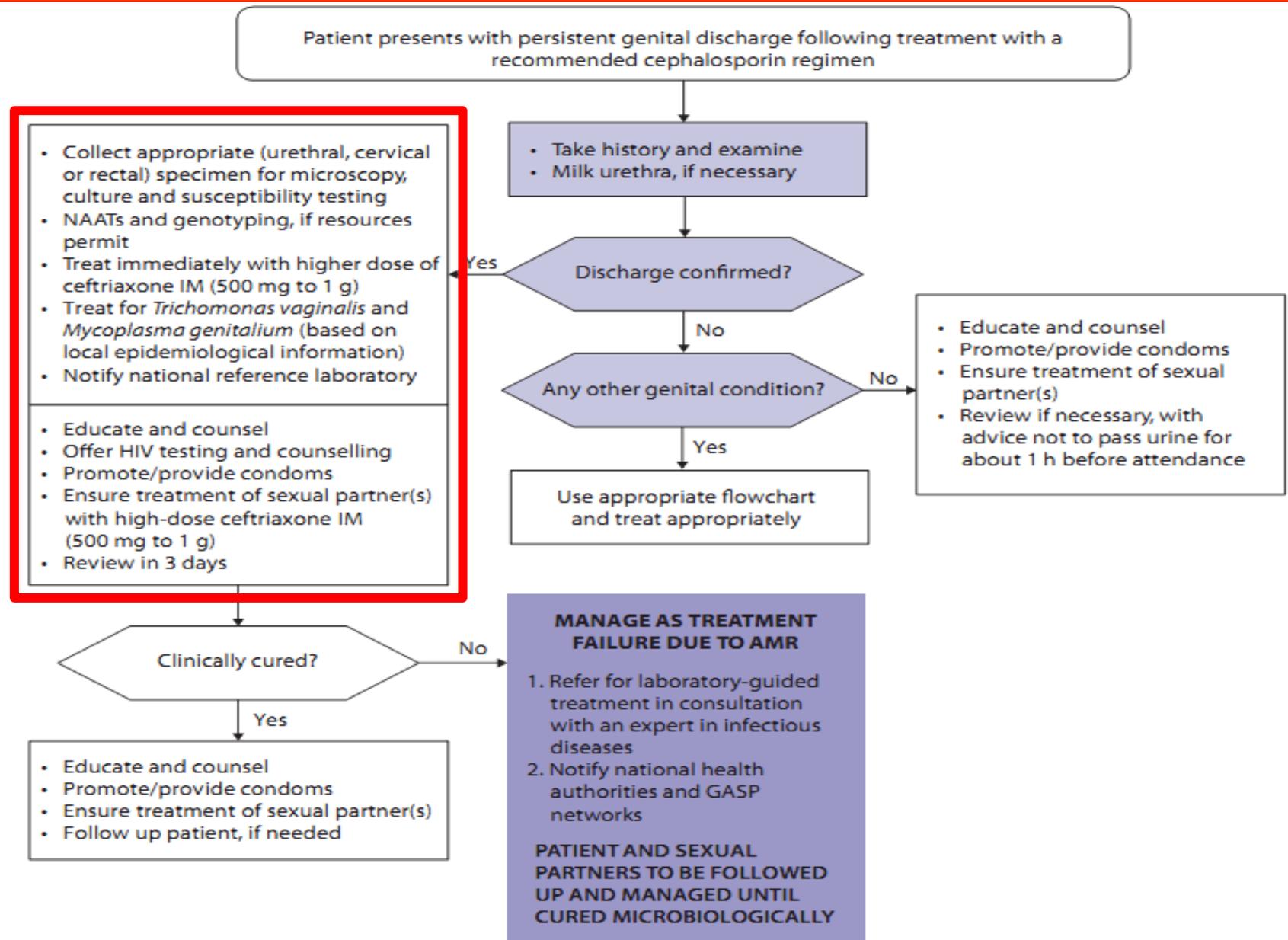
* AZITHROMYCINE 1 gr PO

FIGURE 1. ECOULEMENT URETRAL CHEZ L'HOMME



Flowchart for the management of cephalosporin treatment failure for urogenital infections – symptomatic patients

(Adapted from the WHO *Guidelines for the management of sexually transmitted infections (17)*.)



Case definition – *Neisseria gonorrhoeae* cephalosporin treatment failure

A person who has received appropriate treatment for gonococcal infection with one of the recommended cephalosporin regimens (for example, ceftriaxone or cefixime)

AND

One of the following positive tests for *N. gonorrhoeae*:

- the presence of intracellular Gram-negative cocci on microscopy taken at least 72 h after completion of treatment; or
- isolation of *N. gonorrhoeae* by culture taken at least 72 h after completion of treatment; or
- a positive nucleic acid amplification test (NAAT) taken 2–3 weeks after completion of treatment.

AND

No history of sexual contact reported during the post-treatment follow-up period.

Criteria for decreased susceptibility to cephalosporins

Drug	MICs (mg/l)
Cefixime	≥ 0.25
Ceftriaxone	≥ 0.125

When a probable Ceph-R *N. gonorrhoeae* case is identified at a clinic, the clinician and local health authority should collect additional clinical and epidemiological information from the index patient and their sexual partners. At a minimum, the following information should be collected from the index patient:

- treatment taken and when
- anatomic site(s) of infection
- demographic and behavioural risk factors:
 - demographic characteristics
 - sexual orientation and practices
 - drug use
 - HIV status
- sources of infection

Traitement de gonocoque résistant aux C3G

- 2 g azithromycin single oral dose + gentamicin 240 mg single IM dose

OR

- 2 g azithromycin single oral dose + spectinomycin 2 g single IM dose

OR

- either gentamicin 240 mg IM or spectinomycin 2 g IM

Écoulement urétral

Recommandations européenne, USA

- **Approche étiologique +++**



ESCMID

EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

*Recommended treatments for uncomplicated *N. gonorrhoeae* infections of the urethra, cervix and rectum in adults and adolescents when the antimicrobial **sensitivity** of the infection is*

unknown ⁵⁶⁻⁶⁰
alternative regimens

Ceftriaxone 500 mg intramuscularly (IM) as a single dose **together with** azithromycin 2 g as single oral dose [IV; C].

2. Ceftriaxone 500 mg IM as a single dose [IV; C]. This regimen is only an alternative option if azithromycin is not available or patient is unable to take oral medication.
3. Spectinomycin 2 g IM as a single dose [Ib; A] **together with** azithromycin 2 g as a single oral dose [IV; C]. This regimen can be used if resistance to extended-spectrum cephalosporins is identified or suspected, or patient has history of penicillin anaphylaxis or cephalosporin allergy.



Therapy of gonococcal infections in patients with penicillin allergy

Third-generation cephalosporins show negligible cross-allergy with penicillins and allergy to these cephalosporins is rare.^{79,80} If allergy is not excluded and third-generation cephalosporins still need to be given, the patient should be under medical supervision for at least 30 minutes.

- Recommended treatment for patients with a history of penicillin anaphylaxis or cephalosporin allergy:

Spectinomycin 2 g IM as a single dose [Ib; A] together with Azithromycin 2 g oral single dose.

Alternative treatments in patients with known penicillin anaphylaxis or cephalosporin allergy when fluoroquinolone or azithromycin sensitivity has been confirmed by appropriate laboratory susceptibility testing:

Ciprofloxacin 500 mg oral as a single dose or ofloxacin 400 mg oral as a single dose or azithromycin 2 g as a single oral dose [Ib; B].

Recommandations américaines

For patients with uncomplicated genital, rectal, and pharyngeal gonorrhea, CDC now recommends combination therapy with ceftriaxone 250 mg as a single intramuscular dose, plus either azithromycin 1 g orally in a single dose or doxycycline 100 mg orally twice daily for 7 days



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People.™



Figure 2: Treatment of uncomplicated gonorrhea

Recommended Regimen

- *Ceftriaxone* 250mg (1 IM dose)
- **PLUS:** *Azithromycin* 1g (1 oral dose)
OR *Doxycycline* 100mg (2x/day for 7 days*)

Alternative Regimen (if *Ceftriaxone* is NOT available)

- *Cefixime* 400mg (1 oral dose)
- **PLUS:** *Azithromycin* 1g (1 oral dose);
OR *Doxycycline* 100mg (2x/day for 7 days*)
- **PLUS:** Test-of-cure in 1 week

Alternative Regimen (if patient has severe cephalosporin allergy)

- *Azithromycin* 2g (1 oral dose)
- **PLUS:** Test-of-cure in 1 week

En Tunisie:

Écoulement urétral

Suivre les **recommandations de L'OMS**:

- Approche syndromique si absence ou difficulté des moyens diagnostiques
- Si échec: . Prélèvements ++
 - . Tenir compte de Gonocoque résistant, *T. vaginalis*, *M. genitalium*
 - . Message de prévention
- Surveillance épidémiologique
- Bon usage des antibiotiques

En Tunisie:

Écoulement urétral

TRAITEMENT = DOUBLE

Tt « minute » anti gonococcique + Tt antichlamydiae

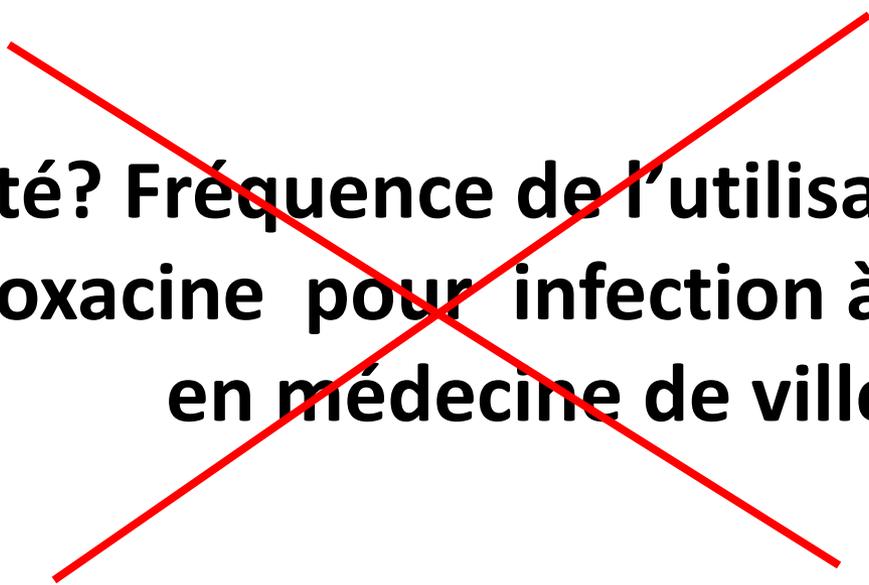
* CEFTRIAZONE	500 mg IM	+++	
* CEFIXIME	400 mg PO		++
* SPECTINOMYCINE	2 gr IM		++

+

* DOXYCYCLINE	200 mg/jr x 7 jrs	+++	
* AZITHROMYCINE	1 gr PO (monodose)		+++

En Tunisie: Écoulement urétral

**Réalité? Fréquence de l'utilisation de la
ciprofloxacine pour infection à gonocoques
en médecine de ville?**



Écoulement urétral persistant ou récurrent

- Observance ?
- Rapports sexuels ?
- Gonocoque résistant aux C3G ?
- Trichomonas?
- *M. genitalium* ?

 Faire un prélèvement

Récapitulatif moyens diagnostiques

N. gonorrhoea	PCR urinaire, urétrale (sensibilité 90-99%) ou endocervicale
	Frottis avec Gram et culture (sensibilité 65-85%, permet antibiogramme)
C. trachomatis	PCR urinaire, urétrale (sensibilité 90-98%) ou endocervicale
	Culture (sensibilité 70-80%). Non fait en routine
T. vaginalis	PCR urinaire ou endocervicale
	Culture (milieu spécial). Examen direct moins sensible
M. genitalium	PCR urinaire, urétrale ou endocervicale, culture
U. urealyticum	Culture urinaire ou sur frottis
Herpes simplex	PCR ou culture (frottis urétral ou lésions). IFD en dermatologie si lésions récentes.

Écoulement urétral

	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>M. genitalium</i>
Traitement	Métronidazole Tinidazole	Azithromycine 500 mg/j x 5 jrs

Métronidazole

2 g Peros

en dose unique OU

500 mg x 2/j

pendant 7 jours

Traitement de gonocoque résistant aux C3G

- 2 g azithromycin single oral dose + gentamicin 240 mg single IM dose

OR

- 2 g azithromycin single oral dose + spectinomycin 2 g single IM dose

OR

- either gentamicin 240 mg IM or spectinomycin 2 g IM

Message de prévention

- Éduquer et conseiller
- Promouvoir et fournir préservatifs
- Proposer conseil et dépistage du VIH, VHB, Syphilis
- **Prise en charge du/des partenaire(s)**
- Revenir à **J3** si les symptômes persistent (réévaluation du TT avec résultats labo)
- Revenir à **J7** systématiquement (résultats sérologies IST associées)
- Pas de RS jusqu'à guérison

CONCLUSION

- Augmentation de l'incidence des gonococcies
- Augmentation des résistances (phénomène mondial, gonocoque futur « super bug »!)
- Gonocoque: **vigilance !!**
- Prise en charge adéquate
- **Antibiothérapie Efficace**
- **Prévention +++**

CONCLUSION

- Etudes nationales !!!
- Recommandations nationales !!!
- Développer des **essais cliniques** sur des multidoses, associations, en conditions réelles de pratique quotidienne

MERCI

