

Epidémiologie de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à l'azithromycine en France



Belkacem A^{1,2}, La Ruche G³, Goubard A⁴, Mougari F^{1,4}, Sednaoui P⁵, Cambau E^{1,4}, Bercot B^{1,4}

¹Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, APHP, Hôpital Lariboisière, Paris;

²Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHI, Villeneuve Saint Georges; ³Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice;

⁴Université Paris Diderot, Infection Antimicrobiens Modélisation Evolution (IAME), UMR 1137 INSERM, Paris;

⁵Centre National de référence des gonocoques (CNR), Paris



Introduction

Depuis l'émergence récente de souches de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) résistantes à la ceftriaxone, les recommandations européennes (2012) préconisent une bithérapie par ceftriaxone et azithromycine (AZM) pour le traitement des infections à NG.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des NG résistants à l'AZM (AZM-R) en France et de caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans cette résistance

Matériels et méthodes

- Etude de 970 souches de NG reçues au CNR entre avril 2013 et mars 2014
- Détermination de la résistance à l'AZM par CMI par E-test (I2A), selon les critères EUCAST.
- Extraction d'ADN par technique Instagen (Biorad)
- Amplification et séquençage des gènes *rrl* (ARNr 23S), *mtrR* et sa région promotrice, *rplD* et *rplV* (protéines ribosomales L4 et L22) par PCR-Séquence: pour les souches résistantes, intermédiaires à l'AZM (AZM-I) et 18 souches sensibles utilisées comme contrôle. Les gènes *mefA*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, ou *ermF*, *ereA*, *ereB* et *mphA* ont été recherchés.
- Alignement des séquences (BioEdit) et comparaison avec les banques de données Genbank (génomme de référence: FA1090)
- Typage moléculaire des isolats de NG a été déterminé par NG-MAST.

Résultats

Sur 970 souches de NG isolées, 9 étaient résistantes à l'AZM, soit 0.9% et 45 étaient intermédiaires (CMI comprises entre 0,38 et 0,50 mg/L), soit 4,6%.

Le typage de ces 54 souches retrouve 30 Séquence Type différents.

Analyse moléculaire des souches:

1. Mutation de la cible:

- mutations du centre peptidyltransférase de l'ARNr 23S (domaine V): mutation C2599T du gène *rrl*
 - dans 4 allèles pour 2 souches (CMI 96 et 32 mg/L)
 - dans 2 allèles pour 1 souche (CMI 2 mg/L)

2. Modifications du système d'efflux *mtrCDE*

- mutation de la région promotrice du gène represseur *mtrR*

WT promoter (FA1090)

A deletion (4AZM-R, 25 AZM-I, 10 AZM-S)

T insertion (2 AZM-S)

A → C substitution (3 AZM-R)

TTGCACGGATAAAAAGTCTTTTTTATAAT

TTGCACGGAT-AAAAGTCTTTTTTATAAT

TTGCACGGATAAAAAGTCTTTTTTTATAAT

TTGCACGGATACAAGTCTTTTTTATAAT

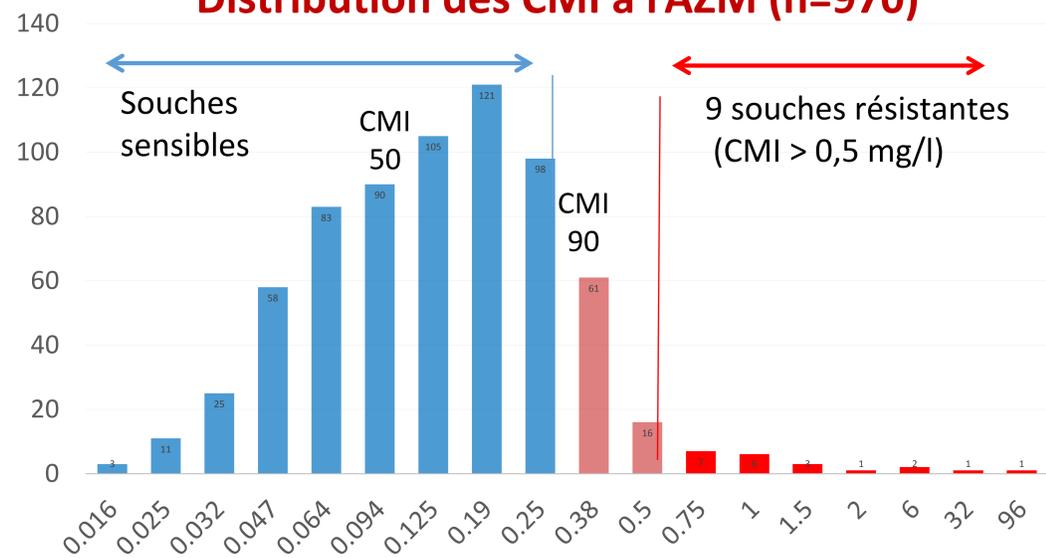
3. Mutation de la protéine L4 (gène *rplD*):

- G70D pour 2 souches AZM-R, 1 AZM-I et 1 AZM-S
- V125A/A147G/R157Q: pour 1 souche AZM-R et 4 AZM-I

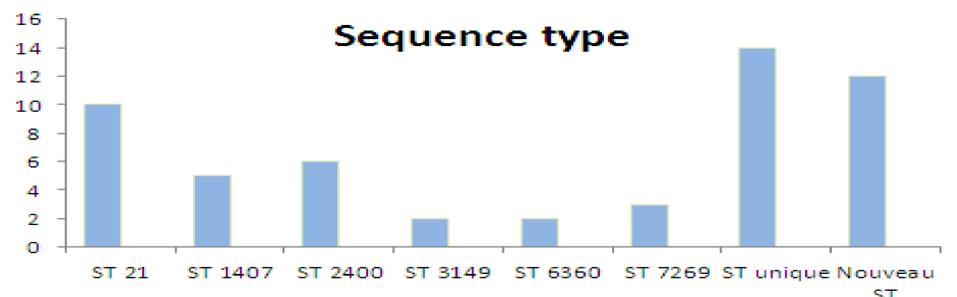
4. Les gènes *erm*, *ereA* et *mefA* n'ont pas été retrouvés.

Aucune mutation n'a été détectée dans le gène *rplV*

Distribution des CMI à l'AZM (n=970)



- mutation de la protéine MtrR : pour 20 souches dont 9 AZM-R, et 5 AZM-I, au niveau de 14 acides aminés (A39T, R44H, D79N, H105Y....)



Conclusion

La résistance à l'AZM chez *Neisseria gonorrhoeae* reste faible en France et ne résulte pas de la diffusion du clone européen ST1407 de sensibilité diminuée aux C3G mais de l'apparition de mutations ponctuelles dans le génome de NG.

Références

- 1) Bignell, STD AIDS, 2013;24(2):85-92
- 2) Ng, AAC, 2002;46(9):3020-25
- 3) Chisholm, AAC, 2010;54(9):3812-16
- 4) Katz, CID, 2012;54(6):841-843
- 5) Golparian, AAC, 2014;58(6):3556-59
- 6) Olsen, BMC Infect Dis, 2013;13:40
- 7) Eucast. Breakpoints of 01/01/2012
- 8) Berçot, Euro Surveill, 2014 Nov 6;19(44)