

Gonorrhée: nouvelles recommandations en matière de diagnostic et de traitement

Laurence Toutous-Trellu, Daniel Oertle, Peter Itin, Hansjakob Furrer, Claude Scheidegger, Marcel Stoeckle, Patrick Schmid, Enos Bernasconi, Matthias Cavassini, Emmanuelle Boffi El Amari, Christian Kahlert, Pietro Vernazza, Jan Fehr, Alexandra Calmy, Nicola Low, Gladys Martinetti Lucchini, Philip Tarr¹

Quintessence

- La résistance des gonocoques aux antibiotiques s'accroît dans le monde entier. En Suisse aussi, des souches de gonocoques résistants surgissent.
- La gonorrhée non compliquée est traitée par l'association d'une dose unique de ceftriaxone 500 mg en intramusculaire et d'azithromycine 1 g par voie orale.
- L'amplification génique, par réaction en chaîne par polymérase (PCR) par exemple, permet de mettre en évidence la bactérie *Neisseria gonorrhoeae*, mais ne révèle pas sa sensibilité aux antibiotiques.
- Avant chaque traitement antibiotique (patients symptomatiques, partenaires sexuels asymptomatiques de patients atteints de gonorrhée), le diagnostic par amplification génique doit être complété par une mise en culture des gonocoques, car seule la culture permet d'en déterminer la résistance.
- Dans le cas d'un prélèvement d'échantillon sans traitement antibiotique consécutif (personnes asymptomatiques sans exposition avérée à la gonorrhée), un diagnostic initial par amplification génique suffit. Si celui-ci s'avère positif, il peut être décidé de demander une mise en culture à partir du même prélèvement ou bien d'un nouvel échantillon d'urine.
- En cas de persistance des symptômes ou d'apparition de nouveaux symptômes après le traitement, le processus de diagnostic (amplification génique, mise en culture avec détermination de la résistance) doit impérativement être répété et un spécialiste doit être consulté.

La fréquence de la gonorrhée s'accroît nettement d'année en année, non seulement en Suisse, mais aussi dans de nombreuses régions du monde [1–3]. En 2012, 1517 cas documentés de gonorrhée ont été déclarés à l'Office fédéral de la santé publique; soit 12% de plus qu'en 2011 [1]. Sont concernés les hommes hétérosexuels (49%), les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH; 30%), et les femmes (21%). A la recrudescence de la gonorrhée est associée une seconde tendance préoccupante: une multiplication des gonocoques multi-résistants aux antibiotiques. Depuis plusieurs années, les fluoroquinolones rencontrent un taux de résistance de plus de 50%. Toutefois, le nombre de cas de gonorrhée ne répondant pas à un traitement par céphalosporine orale ou injectable est également en augmentation. Etant donné que la gonorrhée est aujourd'hui diagnostiquée presque exclusivement au moyen de l'amplification génique (principalement des tests basés sur la PCR), la documentation de la situation actuelle de résistance aux antibiotiques en Suisse est plus que lacunaire. En effet, l'amplification génique ne met en évidence que la présence de la bactérie, pas sa sensibilité aux antibiotiques. A travers cet article, la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) souhaite communiquer les recommanda-

tions révisées en matière de diagnostic et de traitement de la gonorrhée en cabinet et en établissement hospitalier. La Société suisse d'infectiologie et la Société suisse de dermatologie et de vénéréologie soutiennent ces recommandations.

Tableau clinique: généralement asymptomatique au niveau du pharynx et de l'anus

Les manifestations cliniques de la gonorrhée ont été abordées en détail dans cette revue dans le cadre d'un article datant de 2009 [4]. Nous voudrions simplement attirer l'attention sur le fait que l'urétrite gonococcique est plus souvent asymptomatique qu'on ne le pense, notamment chez la femme. Il faut souligner que la gonorrhée du pharynx et de l'anus est asymptomatique dans plus de 90% des cas et constitue un réservoir majeur pour la propagation de la gonorrhée [5, 6].

Une technique de prélèvement optimale augmente le bénéfice diagnostique

Un échantillon prélevé selon un procédé optimal améliore la fiabilité du diagnostic de la gonorrhée. Le praticien expérimenté sera attentif à certains principes lors du prélèvement d'échantillon (tab. 1 ). Il est important que le prélèvement soit effectué à l'aide des nouveaux écouvillons («flocked swab», tels que Eswab™ SwabAX, Sigma Transwab®) et recueilli dans un milieu de transport liquide, qui permette aussi bien l'amplification génique que la mise en culture. L'écouvillon retiré est appuyé durant 15 secondes contre la paroi du tube de transport dans un mouvement rotatif afin d'extraire la sécrétion corporelle de l'écouvillon.

Le diagnostic par amplification génique: aucune information sur la résistance

Durant plusieurs décennies, le diagnostic de la gonorrhée était basé sur la coloration de Gram et la mise en culture de frottis urétraux, si toutefois un processus diagnostique était réalisé. De nos jours, l'amplification génique a largement remplacé les mises en culture, car elle permet également de démontrer de manière fiable la présence de chlamydiae, gonocoques et autres agents pathogènes dans les échantillons d'urines [7, 8]. Ceci a heureusement diminué considérablement les réticences auparavant fréquentes face au dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST), car la mise en évidence d'IST était

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

¹ Pour la Commission fédérale pour la santé sexuelle, la Société suisse d'infectiologie et la Société suisse de dermatologie et de vénéréologie.

Tableau 1

Mesures à prendre pour un prélèvement d'échantillon optimal en vue de l'établissement du diagnostic de gonorrhée.

Echantillon d'urine	Attention: le diagnostic par amplification génique sur la base d'un échantillon d'urine est moins sensible chez la femme qu'un frottis cervico-vaginal ou vaginal Prélèvement d'échantillon au moins une heure après la dernière miction Prélever le premier jet d'urine (contrairement au test de diagnostic de l'infection des voies urinaires, pour lequel les urines de milieu de jet sont plus indiquées). Concrètement: le patient doit recueillir les premières gouttes d'urine et remplir le récipient jusqu'à 20 ml au maximum
Frottis cervical	De préférence, effectuer le frottis avant un éventuel test de papanicolaou («frottis de dépistage du cancer»). Avant le prélèvement, retirer les éventuelles sécrétions cervicales à l'aide d'un grand écouvillon. Insérer suffisamment (1–2 cm) l'écouvillon dans le col et frotter la paroi cervicale dans un mouvement rotatif (au moins 2 rotations). Éviter tout contact avec la paroi vaginale lors du retrait de l'écouvillon
Frottis du pharynx	Exercer une pression suffisante lors du prélèvement Prélever minutieusement: ne pas frotter uniquement la paroi postérieure du pharynx mais aussi les deux amygdales
Frottis anal	Ne pas utiliser de lubrifiant ou d'anesthésique local. Insérer suffisamment l'écouvillon dans un mouvement rotatif (3–5 cm – l'extrémité couverte de coton ne doit plus être visible). Dans un mouvement rotatif délicat et en appuyant légèrement, frotter durant 30 secondes la paroi anale pour favoriser l'absorption des gonocoques par l'écouvillon

associée à un prélèvement relativement invasif (examen gynécologique) ou souvent douloureux (frottis urétral chez l'homme). Concernant la gonorrhée, les échantillons d'urine sont moins sensibles chez la femme qu'un frottis cervico-vaginal ou vaginal (tab. 1). Les échantillons d'urine sont adaptés pour les analyses de dépistage chez l'homme, ainsi que pour le dépistage de l'infection par chlamydiae chez la femme. Réaliser une recherche de gonocoques dans le cadre du dépistage des chlamydiae chez les adultes hétérosexuels asymptomatiques n'est pas recommandée [8]. En effet, le dépistage de *N. gonorrhoeae* chez les personnes à faible risque peut souvent faire l'objet d'un faux-positif, il peut ainsi compromettre les relations de couple et conduire à des traitements antibiotiques inutiles.

Malheureusement, le diagnostic par amplification génique présente un inconvénient de plus en plus important: il apporte uniquement le diagnostic de la gonorrhée, mais aucune détermination de la résistance. A l'époque où les gonocoques présentent une résistance croissante aux antibiotiques, une mise en culture est essentielle avant le traitement antibiotique: seule la prolifération des gonocoques en culture permet la détermination de la résistance.

Toujours réaliser une mise en culture avant le traitement antibiotique

En principe, la CFSS recommande de toujours réaliser une culture de gonocoques complémentaire à l'amplification génique. Ceci dans l'intérêt d'une «best clinical practice». Afin de limiter les coûts et charges, un procédé diagnostique différentiel serait une alternative acceptable. Concrètement:

- Amplification génique et mise en culture, uniquement avant un traitement antibiotique planifié (patients symptomatiques, partenaires sexuels asymptomatiques de patients atteints de gonorrhée);
- L'amplification génique sans mise en culture est une procédure acceptable, à condition qu'aucun traitement antibiotique ne soit administré dans l'immédiat (personnes asymptomatiques sans exposition évidente à la gonorrhée) – si l'amplification génique est positive, il est possible de demander une culture provenant du même prélèvement ou bien d'un nouvel échantillon d'urine.

Important: si une mise en culture est réalisée, le diagnostic par amplification génique doit également être effectué car celui-ci est généralement plus sensible que la culture,

plus particulièrement en cas d'infection localisée dans le pharynx ou le rectum ou d'infection asymptomatique [8]. En effet, *N. gonorrhoeae* reste un germe exigeant en ce qui concerne la culture. Une détermination «génétique» de la résistance à l'aide du test d'amplification génique disponible sur le marché n'est hélas pas encore possible à ce jour. Les sérologies de gonocoques ne possèdent aucun intérêt clinique ou épidémiologique.

Augmentation de la résistance aux antibiotiques au niveau mondial

A l'heure actuelle, les gonocoques résistants aux antibiotiques sont encore rares chez nous, mais en nette augmentation. Ainsi, dans la période 2010–2012, 4,9% (4 sur 82) des souches de gonocoques testées à Bâle et Zurich se sont avérées résistantes à l'ancien traitement standard (oral) par céfixime [9]. Dans une autre étude, menée à Zurich et dans le nord-est de la Suisse entre 2007–2012, 11% (12 sur 109) des gonocoques ont été testés résistants à la céfixime; la résistance à la ceftriaxone (injectée) s'élevait à 2,4% (2 sur 85) dans les années 2007/08 et à 4,7% (2 sur 43) dans les années 2009/10 [10]. Jusqu'à présent, il ne s'agit pas de germes hautement résistants, puisque les concentrations inhibitrices minimales des souches résistantes envers les deux antibiotiques étaient comprises entre 0,125 et 0,25 mg/l.

En Suisse, aucun cas de gonorrhée ne répondant pas à la ceftriaxone n'a encore été rapporté. Il ne s'agit probablement que d'une question de temps avant que de telles situations ne se présentent en Suisse. En raison de l'augmentation des résistances observée à l'étranger, nous pouvons également présumer une détérioration de la situation en Suisse [11, 12]. Par ailleurs, les résistances à la céfixime orale ont progressé bien plus vite que celles à la ceftriaxone injectable. Cette augmentation des résistances est allée de pair avec l'accroissement du nombre de cas d'IST telles que la syphilis, notamment chez les HSH. Les HSH ont tendance à avoir un plus grand nombre de partenaires sexuels, plus de partenaires anonymes et présentent plus fréquemment une gonorrhée (asymptomatique) du pharynx que les personnes hétérosexuelles, ce qui complique le traitement efficace des partenaires et ainsi l'endiguement des gonocoques.

Depuis quelques années, les fluoroquinolones (telles que la ciprofloxacine) ne sont plus recommandées pour le traitement de la gonorrhée, car les résistances sont fréquentes au niveau mondial [7]. Dans l'étude suisse mentionnée, plus de 70% des gonocoques testés étaient résistants à la ciprofloxacine après 2007 [10]. Il est donc de plus en plus impor-

Tableau 2

Traitement de la gonorrhée non compliquée en Suisse, 2014.

Recommandation	Antibiotiques, doses
Premier choix (également en cas de grossesse ou allaitement)	Ceftriaxone 500 mg en i.m. + azithromycine 1 g, dose unique par voie orale
Alternative (en cas d'allergie ou de résistance, selon l'antibiogramme)	Après consultation d'un infectiologue ou dermatologue/vénérologue

tant de surveiller aussi bien l'augmentation du nombre de souches résistantes que leur niveau de résistance en Suisse.

Traitement de la gonorrhée par voie i.m.

L'une des nouvelles recommandations de la CFSS en matière de traitement de la gonorrhée, quelle que soit sa localisation, est un traitement unique, à savoir une injection intramusculaire de ceftriaxone (dose unique de 500 mg), associée à de l'azithromycine orale (dose unique 1 g) (tab. 2 ). Cette recommandation vient répondre aux résistances croissantes à la céfixime orale, tant au niveau national qu'à l'étranger. En outre, la dose recommandée de 500 mg tient également compte de la résistance croissante à la ceftriaxone constatée au niveau international (les recommandations précédentes étaient de 125 mg ou 250 mg), car des cas d'échec thérapeutique ont été rapportés avec la ceftriaxone 250 mg. La dose de 500 mg est aussi efficace contre la gonorrhée du pharynx, dont le traitement est plus difficile.

L'objectif du double traitement par ceftriaxone et azithromycine est d'enrayer la progression de la résistance à la ceftriaxone. Une résistance simultanée aux deux antibiotiques est encore rare à l'heure actuelle et de ce fait, en cas de résistance partielle à la ceftriaxone, l'azithromycine soutiendra l'éradication du gonocoque. Par ailleurs, l'azithromycine sera efficace si le patient présente une infection concomitante aux chlamydiae.

Dans les situations de traitement complexes (germe résistant, allergie aux antibiotiques), nous recommandons de toujours discuter du traitement antibiotique choisi avec un infectiologue ou un dermatologue/vénérologue expérimenté et de contrôler l'efficacité du traitement par une mise en culture réalisée une semaine après l'initiation du traitement. Les données relatives aux différents traitements antibiotiques alternatifs sont encore peu nombreuses et ne reposent souvent que sur des avis de spécialistes.

Traitement du partenaire sexuel

Pour les partenaires sexuels de patients atteints de gonorrhée, le risque d'être également infecté est très élevé. Le traitement du partenaire sexuel fait donc partie intégrante de la bonne prise en charge d'une IST. Tous les partenaires des 60 derniers jours doivent être dépistés au moyen d'une amplification génique et d'une culture et être mis sous traitement le jour même, avant même que le résultat des tests ne soit connu, en raison du taux élevé de transmission. En cette époque de résistances croissantes, le traitement des partenaires est plus important que jamais. Par ailleurs, les rapports sexuels doivent être évités, ou bien les patients doivent au minimum utiliser un préservatif, durant les 7 premiers jours au moins suivant l'initiation du traitement (cette mesure concerne aussi bien le cas primaire que les partenaires sexuels) et ce, jusqu'à disparition des symptômes.

Chez tous les cas confirmés de gonorrhée, le dépistage d'autres IST, telles que l'infection par chlamydiae, la syphilis et le VIH, est fortement recommandé. Une nouvelle infection par le virus de l'hépatite C doit être recherchée chez les HSH testés positifs au VIH et à la gonorrhée. Chaque IST constitue d'ailleurs une bonne opportunité de vérifier la protection vaccinale contre l'hépatite B, une autre IST [7].

Mise en culture et tests de résistance en cas de persistance des symptômes

Le praticien attentif veillera à réaliser au moins un suivi téléphonique de son patient, afin de déceler au plus tôt un éventuel échec thérapeutique. Dans le cas où les symptômes persisteraient plus de 3 à 5 jours après l'initiation du traitement ou s'ils devaient récidiver après la prise en charge initiale, il convient de discuter de la situation avec un spécialiste. Un nouveau prélèvement d'échantillon doit impérativement être réalisé en vue d'une mise en culture et d'une amplification génique. La gonorrhée est une maladie qui fait l'objet d'une signalisation obligatoire, indépendamment de sa sensibilité aux antibiotiques.

Remerciements

Les auteurs remercient les membres des groupes de travail «Clinique et thérapie», «Laboratoire et diagnostique» et «Surveillance» de la Commission fédérale pour la santé sexuelle pour leur excellente collaboration.

Correspondance:

PD Dr Philip Tarr
 Infektiologie und Spitalhygiene
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital Baselland
 CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)

Références

- Bundesamt für Gesundheit 2012. HIV- und STI-Fallzahlen 2012: Berichterstattung, Analysen und Trends. www.bag.admin.ch/hiv_aids/05464/12908/12909/12913/index.html?lang=de (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- Bundesamt für Gesundheit. HIV- und STI 2012: Trend weiterhin steigend. BAG Bulletin. 2012;48:910–3.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Health Topics: Gonorrhoea. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/gonorrhoea/pages/index.aspx (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- Kälin U, Lauper U, Lautenschlager S. Urethritis. Erregerspektrum, Abklärung und Therapie – Teil 1. Schweiz Med Forum. 2009;9:101–4.
- Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, et al. Prevalence and Incidence of Pharyngeal Gonorrhoea in a Longitudinal Sample of Men Who Have Sex with Men: The EXPLORE Study. Clin Infect Dis. 2006;43:1284–90.
- Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, et al. Prevalence of pharyngeal and rectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among men who have sex with men in Germany. Sex Transm Infect. 2013;90:46–51.
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases. Treatment guidelines, 2010. Morbid Mortal Weekly Rep. 2010;59 RR-12:1–110.
- Low N, Unemo M, Jensen JS, et al. Molecular Diagnostics for Gonorrhoea: Implications for Antimicrobial Resistance and the Threat of Untreatable Gonorrhoea. PLOS Med. 2014;11:e1001598.
- Calligaris-Maibach RC, et al. Emergence of Neisseria gonorrhoeae showing decreased susceptibility to Cefixime and Ceftriaxone in Switzerland. Abstract, European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013.
- Kovari H, de Melo Oliveira MD, Hauser P, et al. Decreased susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates from Switzerland to Cefixime and Ceftriaxone: antimicrobial susceptibility data from 1990 and 2000 to 2012. BMC Infect Dis. 2013;13:603.
- Bignell C, Unemo M, on behalf of the European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of Gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013;24:85–92. www.iustd.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med. 2012;366:485–7.