

Actualités dans les IST

Nouvelles recommandations thérapeutiques

- 22 juin 2017 -

Charles CAZANAVE

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Bordeaux

USC-EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – INRA, Université de Bordeaux

Mise en bouche

- IST en pleine expansion !
- Infections anciennes mais d'autres émergentes
- Plan en 3 parties
 - Urétrites
 - Infections à *Chlamydia trachomatis* et leur traitement
 - Hépatites virales « sexuelles »

IST dans les médias !



Sexualité: L'inquiétante augmentation des infections sexuellement trans

SIDA Selon le dernier point épidémiologique de Santé Publique France, les infections sexuellement transmissibles (IST) sont de plus en plus courantes et expliquent une hausse des infections sexuellement trans

29/11/2016

Syphilis, gonocoque et chlamydia se diffusent

Et elle gagne du terrain en France. Si les chiffres restent tout de même faibles, le rapport pointe en 2015 une hausse de 59 % par rapport à 2013. Touchant aussi bien les hommes homosexuels (+56 %) que les hétérosexuels (+85 % chez les femmes et +75 % chez les hommes). Et ce n'est pas la seule [infection sexuellement transmissible \(IST\)](#) bactérienne qui s'étend.

Plus de 19.000 Français se sont vus diagnostiquer une infection à [gonocoque](#) (l'infection prend la forme de deux petits grains de café accolés et bombés) en 2015, dont 68 % concernaient des hommes homosexuels. Quant à la plus courante, l'infection à [chlamydia](#), qui peut rendre stérile, le nombre de cas diagnostiqués en 2015 a été estimé à environ 81.000, soit 10 % de plus qu'en 2013.

Mais ce n'est pas nouveau. « Le nombre d'infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes augmente depuis le début des années 2000 », précise [Florence Lot](#), médecin épidémiologiste à Santé Publique France.



Recrudescence de toutes les IST...



Chlamydose (Chlamydia trachomatis)



La Syphilis
(Treponema pallidum)



Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- Motif : ♂ 26 ans, consulte en mai 2017 pour la PrEP
- ATCD
 - Urétrite non identifiée sur un plan microbiologique (2014)
- Bi-sexuel d'origine africaine, fils de pédiatre exerçant au Sénégal
- Vaccins
 - VHB : dit avoir été vacciné
 - VHA : dit être à jour aussi
 - HPV et méningocoque C : non vacciné
- Interrogatoire sur IST récentes
 - **Novembre 2016** : 2^{ème} urétrite avec un agent infectieux non identifié, TTT ?
 - **Février 2017** : récurrence d'urétrite pour laquelle il consulte un urologue qui le traite, sans examen génital et sans documentation microbiologique, par doxycycline pendant *a priori* une semaine

Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- **Clinique**
 - Toujours pauci-symptomatique
 - Examen génital : condylome du fourreau de la verge
- **Microbiologie**
 - Recherche agents IST multi-site (anus, pharynx, 1^{er} jet d'urines)

Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes

*Tel : 05.57.57.16.25 Fax : 05.56.93.29.40
Email : cnr.ist@chu-bordeaux.fr*

RESISTANCE DE MYCOPLASMA GENITALIUM AUX MACROLIDES PAR AMPLIFICATION GENIQUE

NATURE DE L'ECHANTILLON : Urine du premier jet

Recherche de mutations associées à la résistance aux macrolides dans le gène de l'ARNr23S de *Mycoplasma genitalium*

(par technique de PCR en temps réel en sonde FRET)

Présence de mutations (souche résistante aux macrolides)

Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

Poster PADS01-09

- **Clinique**
 - Toujours pauci-symptomatique
 - Examen génital : condylome du fourreau de la verge
 - **Microbiologie**
 - Recherche agents IST multi-site (anus, pharynx, 1^{er} jet d'urines)
 - PCR Mg urine : positive, Mg résistant aux macrolides
 - Sérologies
 - VHA : négative
 - VHB : négative sur les 3 marqueurs
- } A-t-il été vraiment vacciné ?
- **TTT**
 - **Moxifloxacine 7 j** (en l'absence de contre-indication) : **va mieux !**
 - **Faudra s'occuper de ses vaccins en plus de la PrEP +++**

Urétrites

- **Urétrites gonococciques**
 - Données épidémiologiques : à la hausse, pas uniquement chez les HSH
 - Clinique inchangée, mais parfois trompeuses
- **Microbiologie**
 - Documenter systematiquement
 - PCR ↗ la sensibilité particulièrement pour les formes extra-génitales
 - PCR gonocoque hors nomenclature
 - Souvent PCR couplée, milieu de transport adapté
 - **Intérêt de la culture +++**
 - Ecouvillon gélosé, acheminement rapide au laboratoire pour ED et ensemencement
 - Antibiogramme
 - Epidémiologie de la résistance

Urétrites gonococciques

- TTT
 - Ceftriaxone : gold standart !
 - Administration de 500 mg de ceftriaxone, en une injection intramusculaire unique, efficace dans plus de 95 % des cas sur les localisations génitales, anorectales et pharyngées, en l'absence de complications (indication hors AMM)
 - Tolérance excellente (hormis d'exceptionnels accidents anaphylactiques)
 - Autres alternatives...

Urétrites gonococciques

Antibiotiques indiqués dans les écoulements génitaux selon l'étiologie
(d'après E. CAUMES, PILLY 2018)

Agent	Traitement	
	1 ^{ère} intention	2 ^{de} intention*
Gonocoque	Ceftriaxone 500 mg IM DU	Gentamicine** 240 mg IM DU Ciprofloxacine*** 500 mg PO DU

* A ne pas utiliser en cas de localisation oropharyngée et/ou anale

** En cas de C-I aux bêta-lactamines

*** Sous couvert d'une étude de la sensibilité aux FQ

Urétrites gonococciques

- TTT : petits commentaires
 - Spectinomycine n'est plus commercialisée
 - Céfixime (dose unique à 400 mg, par voie orale) : actuellement peu recommandé pour le traitement des infections basses à gonocoque
 - Dans les formes compliquées (disséminées), la durée du traitement par ceftriaxone doit être prolongée

Urétrites non gonococciques (UNG)

- **Urétrites chlamydiennes**
 - Données épidémiologiques : **plus fréquente des IST bactériennes**
 - Clinique pauvre
- **Microbiologie**
 - Méthodes d'amplification des acides nucléiques dont la PCR combinée Ct/gono
- **TTT**
 - Azithromycine
 - Doxycycline
 - Même niveau de recommandation actuellement

Urétrites

Antibiotiques indiqués dans les écoulements génitaux selon l'étiologie
(d'après E. CAUMES, PILLY 2018)

Agent	Traitement	
	1 ^{ère} intention	2 ^{de} intention*
Gonocoque	Ceftriaxone 500 mg IM DU	Gentamicine** 240 mg IM DU Ciprofloxacine*** 500 mg PO DU
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azithromycine 1 g PO DU Doxycycline 200 mg/j PO 7 j	

Urétrites non gonococciques (UNG)

- Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)
- *Mycoplasma genitalium*
 - Généralités

Mycoplasma genitalium : qui suis-je ?

- 1980: *M. genitalium* isolé pour la 1ère fois dans des UNG
 - Classe des *Mollicutes* : pas de paroi
 - Ne “pousse” pas



Tully, *Int J Syst Bacteriol* 1983

- **Années 1990** : avènement PCR a permis les études dans le cadre des IST
- **1995** : séquence, **plus petit génome connu** (580 kbp, \approx 480 genes)
 - Concept de la “cellule minimale”
- **Reconnu comme agent d’IST**

Urétrites non gonococciques (UNG)

- Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)
- *Mycoplasma genitalium*
 - Généralités
 - Données épidémiologiques
 - 15-20 % des UNG
 - 20-25% des UNGNC
 - 2^{ème} cause des UNG après *C. trachomatis*
 - 30% des urétrites persistantes et/ou récurrentes
 - Personnes à haut risque sexuel les plus vulnérables, à cibler en priorité
 - Clinique

Mycoplasma genitalium : suis-je pathogène ?

Men	Women
UNG	Urétrites
Balanoposthites	Cervicites
Epididymites Prostatites	Endométrites, salpingites (PID)
Ano-rectites (HSH)	Problèmes grossesse ?
	Infertilité féminine ?
	Augmentation transmission VIH

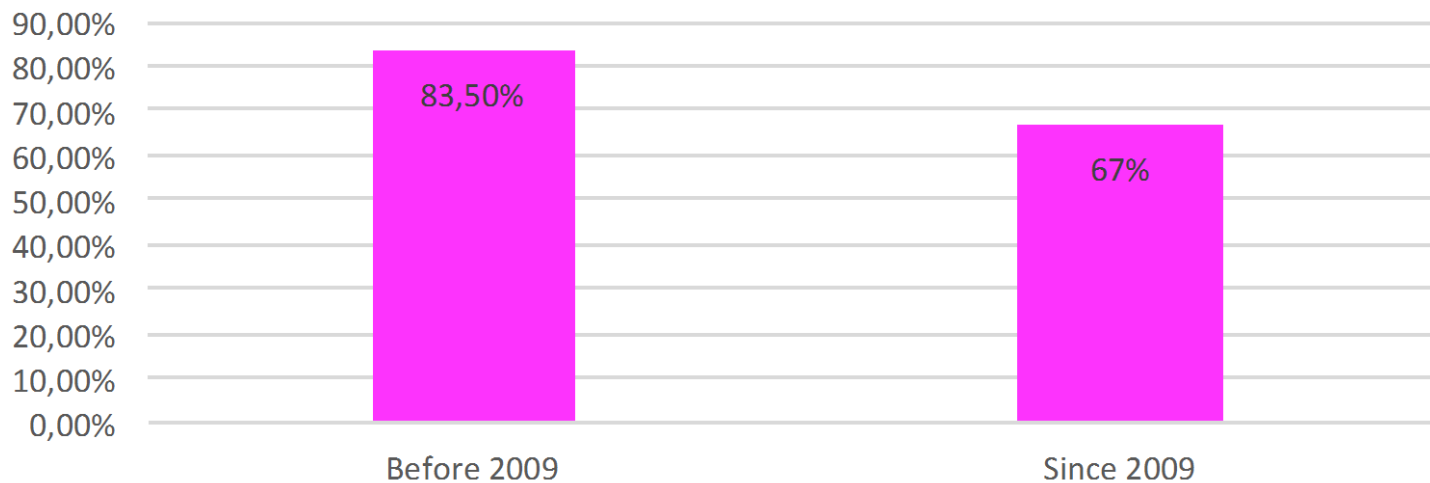
Mais, comme beaucoup de mycoplasmes, peut aussi être présent de façon asymptomatique...

Urétrites non gonococciques (UNG)

- Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)
- *Mycoplasma genitalium*
 - Généralités
 - Données épidémiologiques
 - Clinique
- Microbiologie
 - Diagnostic repose uniquement sur la **biologie moléculaire** (PCR ou autre technique d'amplification des acides nucléiques)
 - Hors nomenclature aussi...
 - Nouveaux tests combinés Ct/Ng/Mg

Urétrites non gonococciques (UNG)

Efficacy of azithromycin against *M.genitalium* declines



Pooled microbial cure rate from meta-analysis of 21 studies (n=1,490)

Source: Lau A, et al. Clin Infect Dis. 2015;doi:10.1093/cid/civ644.PMID: 26240201

Urétrites non gonococciques (UNG)

- Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)
- *Mycoplasma genitalium*
- Microbiologie
- TTT
 - Complexe +++
 - **Doxycycline : NON**, ~ 60 % d'échec dans les essais (sans résistance *in vitro*)
 - **Azithromycine DU : NON**
 - Associée à un nombre d'échecs croissants
 - Résistances acquises fréquentes
 - TTT de réserve : moxiflo
 - Mais émergence aussi de résistances...

Mg XDR !!

Mycoplasma genitalium : comment on me traite ?

- TTT : recommandations européennes 2016
- TTT recommandé pour les infections non compliquées en l'absence de résistance aux macrolides
 - Azithromycine : 500 mg J1, puis 250 mg/j J2-J5 (soit 1,5 g sur 5 j)
- TTT recommandé pour les infections non compliquées en cas de résistance aux macrolides
 - Moxifloxacin : 400 mg/j 7-10 j
- TTT de 2ème ligne des formes non compliquées persistantes
 - Moxifloxacin : 400 mg/j 7-10 j

Mycoplasma genitalium : comment on me traite ?

- TTT : recommandations européennes 2016
- TTT de 3ème ligne des formes persistantes après azithromycine et moxifloxacine
 - Doxycycline : 100 mg X 2/j 14 j (efficacité ~ 30 %)
 - Pristinamycine : 1 g X 4/j 10 j
- TTT recommandé des infections compliquées (PID, épидидymites)
 - Moxifloxacine : 400 mg/j 14 j
- « Test of cure »
 - Recommandé 3-5 semaines après

Attention aux formes rectales

Urétrites non gonococciques (UNG)

- Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)
- *Trichomonas vaginalis*
 - Données épidémiologiques
 - Rarement à l'origine d'urétrite en France (< 5 % des urétrites ♂)
 - Beaucoup plus prévalent aux Antilles, chez les Afro-Américains et en Afrique (au moins 15 %)
 - Clinique
 - ♀ : vaginite avec prurit intense
 - ♂ : urétrite rarement symptomatique
- Microbiologie
 - Etat frais : mobilité typique +++
 - PCR ↗ la sensibilité

Urétrites

Antibiotiques indiqués dans les écoulements génitaux selon l'étiologie
(d'après E. CAUMES, PILLY 2018)

Agent	Traitement	
	1 ^{ère} intention	2 ^{de} intention*
Gonocoque	Ceftriaxone 500 mg IM DU	Gentamicine** 240 mg IM DU Ciprofloxacine*** 500 mg PO DU
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azithromycine 1 g PO DU Doxycycline 200 mg/j PO 7 j	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Métronidazole 2 g PO DU	

UNG : nouveautés thérapeutiques

- Recommandations européennes sur UNG 2016
- Révolution !
- Azithromycine DU \neq TTT de 1ère ligne des urétrites non documentées
 - Mais doxycycline à la place sur 7 j
 - Sinon azithromycine 1,5 g sur 5 j
- Objectifs
 - ↘ pression de sélection des macrolides
 - ↘ résistance Mg aux macrolides

Urethritis Caused by Novel *Neisseria meningitidis* Serogroup W in Man Who Has Sex with Men, Japan

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 20, No. 9, September 2014

RESEARCH ARTICLE



Evolutionary Events Associated with an Outbreak of Meningococcal Disease in Men Who Have Sex with Men

ing human factor H, a complement regulatory protein. In conclusion, our data suggest that urethritis and outbreak isolates followed a joint adaptation route including adaption to the urogenital tract.

Formes émergentes d'urétrite

- Cas d'un PVVIH, 23 ans

RECHERCHE DE BACTERIE PARTICULIERE(*N.gonorrhoeae*)

(Culture réalisée sur milieux gélosés)

Validé par Pr DUBOIS Véronique

NATURE DE L'E

Intérêt vaccination méningocoque C
chez les HSH +++

(écouvillon)

CULTURE : Présence de

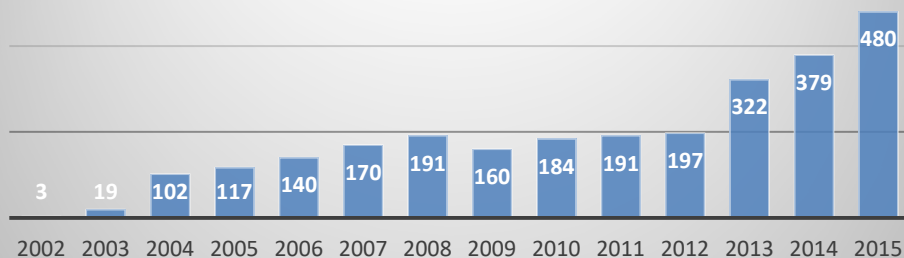
Rares

Neisseria meningitidis

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Epidémiologie**

Evolution du nombre de LGV
France 2002-2015



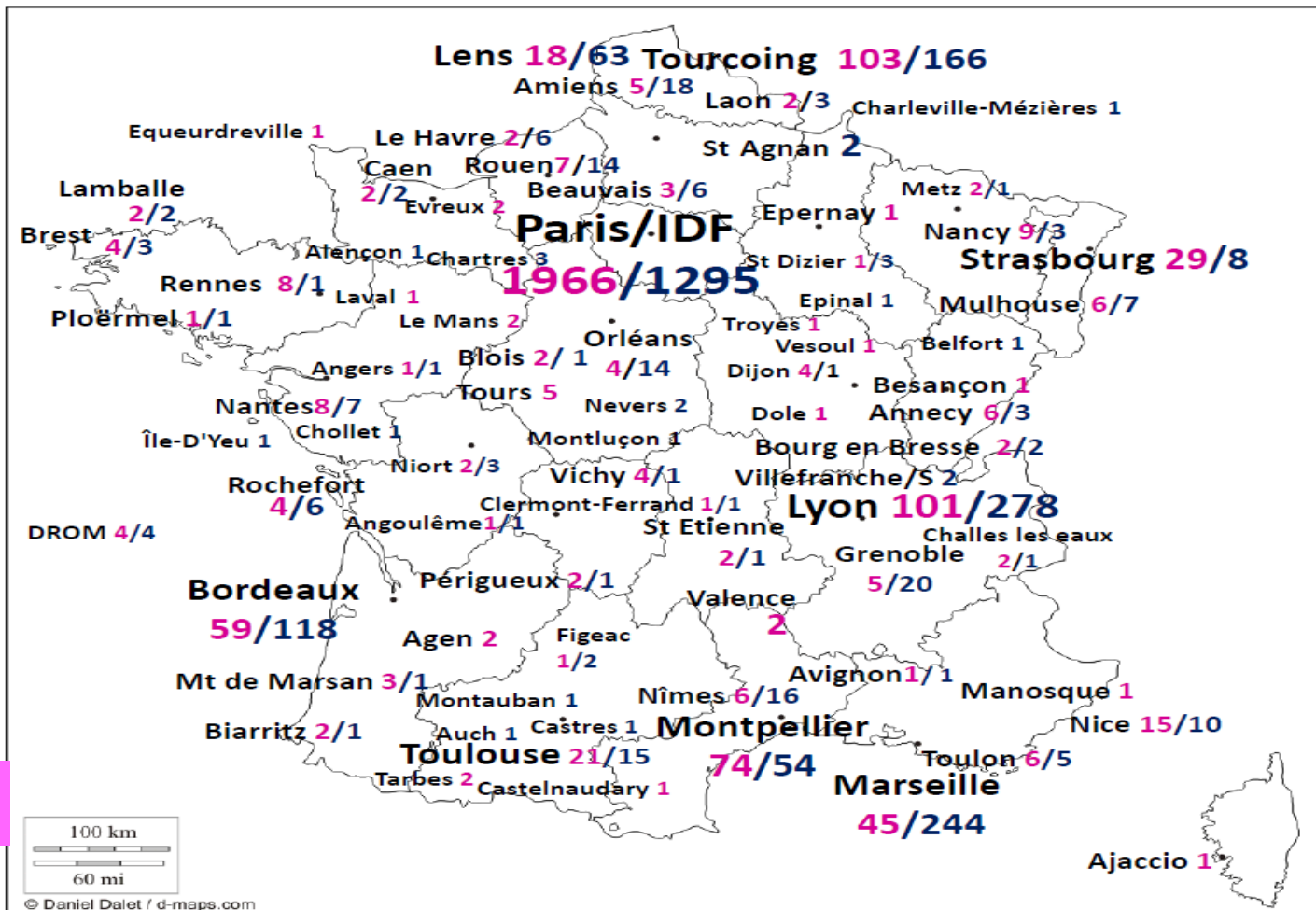
En 2015 :

- 480 cas déclarés de **LGV**,
96 % de HSH, **71 % VIH+**
- 788 cas déclarés de rectites non-L,
92 % de HSH, 29 % VIH+

Infect

Top 5 LGV

- 1/ Paris
- 2/ Tourcoing
- 3/ Lyon
- 4/ Montpellier
- 5/ Bordeaux



CNR des IST bactériennes - Bordeaux



Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Epidémiologie**
- **Clinique**
 - LGV : souvent beaucoup plus symptomatiques (formes quasi chirurgicales, pseudo-tumorales)
 - Infection non-L : pauci voire asymptomatique

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Microbiologie**
 - Biologie moléculaire
 - Comment différencier L et non-L ?
 - 1/ Faire PCR Ct
 - 2/ Si positive dans un anus : 3 cas de figure
 - **VIH+** : envoyer systématiquement au CNR pour génotypage
 - **Si VIH-** et **symptomatique** : envoyer au CNR
 - **Si VIH-** et **asymptomatique** : ne pas envoyer au CNR (probabilité que ce soit une souche L ~ 2 %)

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
 - Quelle molécule ?
 - Quelle durée ?

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 1290–1297
doi:10.1093/jac/dku574 Advance Access publication 29 January 2015

The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis

Fabian Yuh Shiong Kong^{1*}, Sepehr N. Tabrizi^{2,3}, Christopher Kincaid Fairley^{4,5}, Lenka A. Vodstrcil^{1,2,5},
Wilhelmina M. Huston⁶, Marcus Chen⁵, Catriona Bradshaw⁵ and Jane S. Hocking¹

Results: All eight included studies were observational. The random-effects pooled efficacy for azithromycin (based on eight studies) was 82.9% (95% CI 76.0%–89.8%; $I^2=71.0\%$; $P<0.01$) and for doxycycline (based on five studies) was 99.6% (95% CI 98.6%–100%; $I^2=0\%$; $P=0.571$), resulting in a random-effects pooled efficacy difference (based on five studies) of 19.9% (95% CI 11.4%–28.3%; $I^2=48.5\%$; $P=0.101$) in favour of doxycycline.

Conclusions: The efficacy of single-dose azithromycin may be considerably lower than 1 week of doxycycline for treating rectal chlamydia. However, the available evidence is very poor. Robust randomized controlled trials are urgently required.

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
 - Quelle molécule ? **Doxycycline**

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
 - Quelle molécule ? **Doxycycline**
 - Quelle durée ? 2 cas de figure

Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
 - Génotype L = LGV
 - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
 - Quelle molécule ? **Doxycycline**
 - Quelle durée ? **2 cas de figure**
 - **Patient symptomatique** : débuter doxycycline 200 mg/j pour au moins 7 j dans l'attente du typage, si LGV+ : au moins 3 semaines
 - **Patient asymptomatique VIH-** : doxycycline 200 mg/j pendant 7 j (meilleur qu'azithromycine)

Infections à *C. trachomatis*

- Infections pharyngées à Ct
- Problématique
 - De plus en plus diagnostiquées avec les prélèvements multi-sites
 - Que faire ?
 - Risque de transmission très probable (par analogie aux études sur Ng)
- Prise en charge
 - 2 possibilités, pas d'études disponibles pour affirmer la meilleure attitude
 - Azithromycine DU (bonne diffusion attendue)
 - Doxycycline 7 j

Hépatites virales : sexuelles ou pas ?

- **Classiques**

- **VHB**

- Importance de les vacciner ! Dans un contexte de pénurie...

- **Emergentes**

- **VHC**

- N'est pas une IST classique, mais certains comportements sexuels (traumatiques avec sang ou « slam ») sont associés à un sur-risque
 - Sécrétion rectale de virus chez les VHC+

- **VHA**

- Périr
 - Lors
 - trans

Intérêt vaccination VHA chez les HSH +++

evenir « sexuellement »

Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men

Andrew L. Foster,¹ Michael M. Gaisa,¹ Rosanne M. Hijdra,¹ Samuel S. Turner,¹ Tristan J. Morey,¹ Karen B. Jacobson,¹ and Daniel S. Fierer¹

¹Division of Infectious Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

Conclusion : meilleure arme = prévention !

- **Prévention commence tôt !**
 - Education sexuelle dans les lycées
 - Attention beaucoup d'agents d'IST (comme Ct) se transmettent même sans pénétration, lors des « préliminaires » (doigts)
- **IST peuvent aussi toucher des populations moins « ciblées »**
 - Jeunes ados
 - FSF (doigts, objets...)
- **La prévention c'est aussi le dépistage du/des partenaire(s) avec traitement éventuellement**
- **Vaccins +++**

« Fidélité et préservatifs » sont les 2 mamelles de la prévention des IST ;-)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Bordeaux, Place de la Bourse, Miroir d'eau

M. genitalium: prevalence and incidence

- **Prevalence**

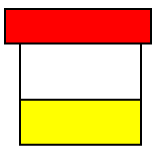
- **Community-based populations 1–3%**
Carriage may be asymptomatic
- **STI testing centers populations (high risk) 4 – 38%**

- **Incidence**

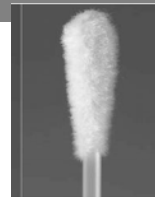
- University women: 0.9 per 100 WY**
- Kenyan female sex workers: 23 per 100 WY**

Prélèvements ? - IST *C. trachomatis*

Prélèvements non invasifs : tests d'amplification



(10 à 20 ml)



Home sampling

◆ 1^{er} jet d'urine
(Homme /Femme)

◆ Autoprélèvement
vulvovaginal



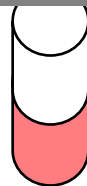
Ecouvillons
floqués (Copan)

Prélèvements urogénitaux classiques

◆ Endocol

◆ urètre

◆ Anus



Milieu

de transport culture

Hépatites virales : sexuelles ou pas ?

- **Qu'en penser ?**

- **VHE**

- Mode de contamination : alimentation (certaines charcuteries), péri fécal
 - IST chez certains HSH ?
 - **Travail réalisés à Bayonne chez PVVIH**
 - Sur-représentation des profils sérologiques IgG+ et IgM- chez les patients avec sérologie cicatricielle syphilis, mais pas de lien démontré avec l'orientation sexuelle HSH