



CNR
des IST bactériennes

Les IST font de la résistance...

ou pas

Charles Cazanave



université
de **BORDEAUX**

[@charles_cazanav](https://twitter.com/charles_cazanav)



Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Bordeaux
Centre National de Référence des IST bactériennes – CHU Bordeaux
EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – Univ. Bordeaux



1 Cas clinique : urétrite

- **Motif : jeune HSH de 30 ans consulte en janvier 2019 pour urétrite à liquide clair**
- **ATCD**
 - Suivi pour PrEP depuis décembre 2017
 - IST
 - Urétrite à *Clamydia*
 - Urétrite « non étiquetée » fin 2017, traitée par azithromycine (AZM) 1 g dose unique (DU), puis diagnostic d'urétrite à *Mycoplasma genitalium* (Mg) traitée par AZM sur 5 j, finalement Mg AZM-R et traité avec succès par 7 j de moxifloxacine
 - Condylomes génitaux
- **Mode vie**
 - Enseignement chercheur INRA
 - En couple « libre »

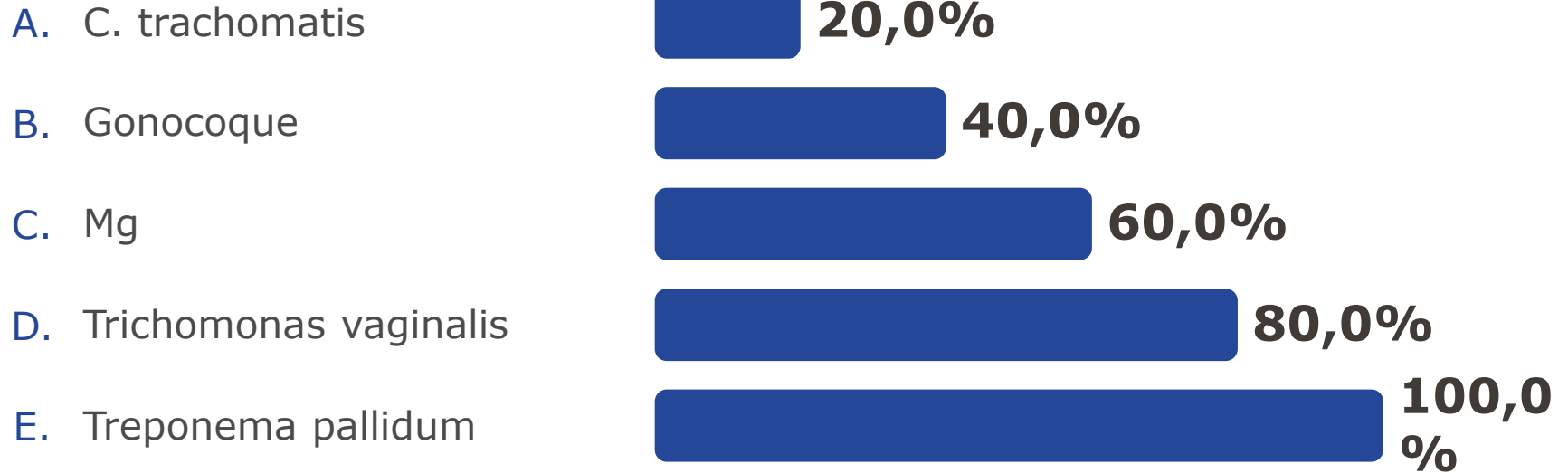
Clinique : urétrite à liquide clair, pas d'écoulement franc lors de la consultation



1 1^{ère} question : vote consultatif

- Quel(s) agent(s) infectieux à l'origine de cette symptomatologie devez-vous rechercher en priorité ?
 1. *C. trachomatis*
 2. Gonocoque
 3. Mg
 4. *Trichomonas vaginalis*
 5. *Treponema pallidum*

Quel(s) agent(s) infectieux à l'origine de cette symptomatologie devez-vous rechercher en priorité ?



1 1^{ère} question : vote consultatif

- Quel(s) agent(s) infectieux à l'origine de cette symptomatologie devez-vous rechercher en priorité ?
 - *C. trachomatis* et gonocoque : à rechercher en priorité sur arguments épidémiologiques
 - **Mg**
 - Devrait être rechercher dans les urétrites symptomatiques
 - 2^{ème} cause d'urétrite non gonococcique (formes pauci-symptomatiques)
 - Problème de nomenclature et de remboursement
 - *Trichomonas vaginalis*
 - A ne pas rechercher en priorité dans ce contexte
 - Plutôt agent d'IST de la femme (écoulement, prurit vulvaire), plus en Afrique et aux Caraïbes
 - Exceptionnelles urétrites mais plutôt chez hétérosexuels (dispo désormais dans panel PCR multiplex)
 - *Treponema pallidum* : non ! Mais oui dans bilan IST associée(s) ;-)

1 2^{ème} question : vote consultatif

- **Dans ce contexte, débutez-vous d'emblée un traitement, si oui sous quelle forme ?**
 1. Bithérapie d'antibiotique
 2. Ceftriaxone DU
 3. AZM DU
 4. Doxycycline 7 j
 5. Aucun traitement car trop de résistances acquises actuellement dans les IST

Dans ce contexte, débutez-vous d'emblée un traitement, si oui sous quelle forme ?



1 2^{ème} question : vote consultatif

RECHERCHE DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS PAR AMPLIFICATION GENIQUE

NATURE DE L'ECHANTILLON : Urine du premier jet

Recherche de *Chlamydia trachomatis* : négative

(par technique d'amplification ARN Aptima Combo 2 Hologic)

Recherche de *Neisseria gonorrhoeae* : négative

(par technique d'Amplification ARN Aptima Combo2 Hologic)

Recherche de *Mycoplasma genitalium* : positive

(par technique d'amplification ARN Aptima Hologic)

1 3^{ème} question : QRU

- **Que faites-vous désormais ?**
 1. Doxycycline 7 j
 2. AZM DU
 3. AZM 1,5 g sur 5 j
 4. Moxifloxacine 7 j
 5. Abstention thérapeutique et recherche de résistance aux macrolides

Que faites-vous désormais ?

A. Doxycycline 7 j



B. AZM DU



C. AZM 1,5 g sur 5 j



D. Moxifloxacine 7 j



E. Abstention thérapeutique et recherche...



1 3^{ème} question : QRU

- **Que faites-vous désormais ?**
 1. Doxycycline 7 j
 2. AZM DU
 3. AZM 1,5 g sur 5 j
 4. Moxifloxacine 7 j
 5. **Abstention thérapeutique et recherche de résistance aux macrolides**

1 Cas clinique : suite

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)

RESISTANCE DE MYCOPLASMA GENITALIUM AUX FLUOROQUINOLONES PAR AMPLIFICATION GENIQUE

NATURE DE L'ECHANTILLON : Urine du premier jet

Recherche de mutations associées à la résistance aux *Mycoplasma genitalium*

(par technique de PCR en point final + séquençage)

Mg XDR !!

Présence de mutation associée à la résistance aux Fluoroquinolones
Mutation Ser83(80)Ileu dans le gène parC

1 4^{ème} question : QRM

- **Que proposez-vous finalement ?**
 1. Dépister son partenaire « attitré »
 2. Monothérapie de doxycycline 7 j
 3. Un autre antibiotique de la classe des « MLS »
 4. Sitafloxacin
 5. Rien, impasse thérapeutique

Que proposez-vous finalement ?



1 4^{ème} question : QRM

- **Que proposez-vous finalement ?**
 1. **Dépister son partenaire « attitré »**
 2. Monothérapie de doxycycline 7 j
 3. **Un autre antibiotique de la classe des « MLS »**
 4. Sitafloxacin
 5. Rien, impasse thérapeutique

1 Cas clinique : suite et fin

- **Traitement antibiotique séquentiel**
 - **Doxycycline 7 j**
 - **PUIS pristinamycine 1 g X 4 10 j**
- **« Test of cure » (TOC)**
 - A S5 : recherche Mg négative

1 Cas clinique : morale de l'histoire

- **Fin du dépistage Mg des asymptomatiques** (même des personnes à haut risque)
 - **Recommandation SFD et CNR 2018**
 - **Moins de traitements et donc moins de résistance**
- **Pour les symptomatiques**
 - **Recommandations australiennes et anglaises 2018**
 - **Recherche résistance macrolide chez les symptomatiques**
 - **Si macrolide-R : schéma séquentiel**
 - Doxycycline 200 mg/j 7 j, PUIS moxifloxacine 400 mg/j 7 j (surtout si anus)
 - **Si macrolide-R et FQ-R (XDR) : schéma séquentiel**
 - Doxycycline 7 j, PUIS pristinamycine 10 j
 - **TOC : S5 après le début du traitement**



Les hétérosexuels peuvent aussi être infectés avec des Mg XDR !



2 Cas clinique : et si on parlait diarrhée...

- **Motif : jeune HSH de 28 ans nous appelle en septembre 2018 pour diarrhées**
- **ATCD**
 - Suivi pour PrEP depuis janvier 2017
 - IST
 - Urétrite et rectite à gonocoque
 - Rectite à *C. trachomatis*
 - Herpès anal
 - Condylomes anaux à l'adolescence
- **Mode vie**
 - « Influenceur professionnel », « InstagramER »
 - En couple avec un dentiste VIH+

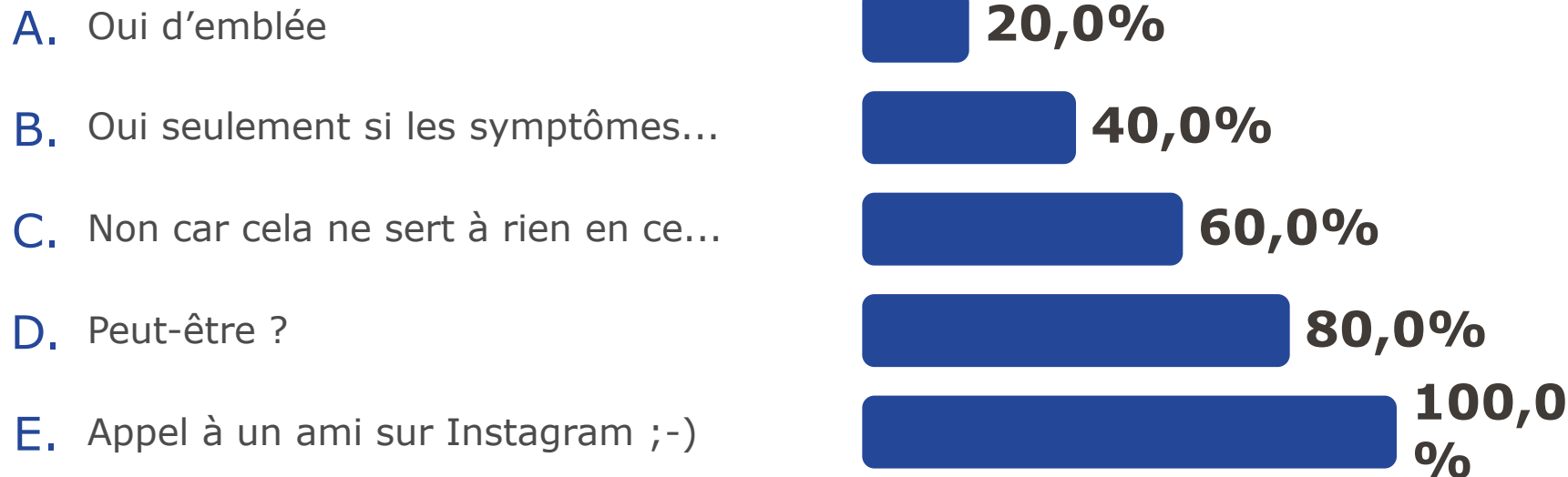
Clinique : diarrhées importantes, avec fébricule, pas de voyage récent



2 1^{ère} question : vote consultatif

- **Faut-il faire une analyse microbiologique des selles dans ce contexte ?**
 1. Oui d'emblée
 2. Oui seulement si les symptômes persistent
 3. Non car cela ne sert à rien en ce contexte estival
 4. Peut-être ?
 5. Appel à un ami sur Instagram ;-)

Faut-il faire une analyse microbiologique des selles dans ce contexte ?



2 2^{ème} question : vote consultatif

- **Débutez-vous un traitement probabiliste et si oui lequel ?**
 1. Ofloxacine
 2. AZM
 3. Cotrimoxazole
 4. Aucun dans l'attente des résultats si bien tolérée cliniquement
 5. Autre attitude

Débutez-vous un traitement probabiliste et si oui lequel ?

A. Ofloxacine



B. AZM



C. Cotrimoxazole



D. Aucun dans l'attente des résultats si...



E. Autre attitude



2 2^{ème} question : vote consultatif

- **Débutez-vous un traitement probabiliste et si oui lequel ?**
 1. Ofloxacine et AZM : traitements probabilistes des syndromes dysentériques
 2. Cotrimoxazole : faux ici
 3. **Aucun dans l'attente des résultats si bien toléré cliniquement : option choisie ici**



2 Cas clinique : suite

BIOLOGIE MOLECULAIRE

RECHERCHE DE BACTERIES PATHOGENES ENTERIQUES PAR AMPLIFICATION GENIQUE DANS LES SELLES

BDMAX Enteric et Extended Enteric Bacterial Panel

<i>Campylobacter spp.</i>	: Absence d'ADN détecté
<i>Salmonella spp.</i>	: Absence d'ADN détecté
<i>Yersinia enterocolitica</i>	: Absence d'ADN détecté
<i>Shigella spp. / E. coli EIEC</i>	: ADN détecté
<i>E. coli ETEC</i>	: Absence d'ADN détecté
Gènes des shigatoxines stx1/2	: Absence d'ADN détecté
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	: Absence d'ADN détecté
<i>Vibrio spp.</i>	: Absence d'ADN détecté

INTERPRETATION

ADN de *Shigella spp. / EIEC* détecté : examen en faveur d'une infection à *Shigella* ou à *E.coli* entéro-invasif (mise en culture réalisée). En cas de syndrome dysentérique, un traitement antibiotique d'emblée est recommandé et les antipéristaltiques (lopéramide) sont contre indiqués.

Date du prélèvement	: 20/09/18
Heure	: 10h45
Conteneur	: flacon stérile
Nature du spécimen	: selles
Prélèvement	: selles déposées au laboratoire
Consistance des selles	: très molle
Éléments surajoutés	: présence de glaires/mucus
Notion de diarrhée	: oui (moins de 14 jours)
Notion de séjour en zone tropicale	: oui
Notion d'immunodépression	: non

RECHERCHE DE SHIGELLA DANS LES SELLES

Culture après détection de l'ADN bactérien (ou résultat ininterprétable)

Culture positive

Présence de : ***Shigella***

CONCLUSION :

Antibiogramme(s) réalisé(s) : indication de traitement à discuter en fonction du contexte clinique.

1

C

ANTIBIOTIQUE	Dénomination commerciale ®	Sensibilité
PÉNICILLINES		
Ampicilline	Ampicilline Répond pour Clamoxyl, Amoxicilline, Bactox, Amodex	Résistant
Ticarcilline	Ticarcilline	Résistant

RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES

- *Etude des caractères phénotypiques (identification biochimique et agglutination)*
- Identification : *Shigella sonnei* g **XDR**

Ceftazidime	Fortum (h)	SENSIBLE
-------------	------------	-----------------

Dénomination commune internationale	C.M.I. (mg/l)	Catégorisation clinique
AZITHROMYCINE	256	RESISTANT
CIPROFLOXACINE	3	RESISTANT

Gentamicine	Gentalline	SENSIBLE
-------------	------------	-----------------

QUINOLONES		
Acide nalidixique	Pipram	Résistant
Ofloxacin	Ofloset, Monofloset	Résistant
Ciprofloxacine	Ciflox	Résistant

MOLÉCULES DIVERSES		
Nitrofurantoïne	Furadantine, Furadoïne	SENSIBLE
Cotrimoxazole	Bactrim	Résistant

2 3^{ème} question : QRU

- **Il reste symptomatique, quel traitement antibiotique proposez-vous ?**
 1. Pipéracilline / tazobactam
 2. Céfixime
 3. Ceftriaxone
 4. Nitrofurantoïne
 5. Aucun

Il reste symptomatique, quel traitement antibiotique proposez-vous ?

A. Pipéracilline / tazobactam



B. Céfixime



C. Ceftriaxone



D. Nitrofurantoïne



E. Aucun



2 Entérobactéries sexuellement transmises

- Epidémie de shigelloses sexuellement transmises sur Bordeaux Métropole en 2018
 - Communication orale RICAI 2018
 - Pic 3^{ème} trimestre 2018
- Clinique : formes assez bruyantes avec quelques hospitalisations
- Analyse comportementale
 - HSH
 - Rapports bucco-anaux (anu-lingus)
- Analyse microbiologique
 - Prédominance de souches de *S. sonnei* byotype g
 - Résistance des *Shigella* AZM–CIP chez les ♂ (61 %) >> ♀
 - 31 souches masculines de *S. sonnei* étudiées en MLST au CNR : 27 dans le même cluster !
 - Toutes XDR (R AMP, TMP-SMX, CIP et AZM), S ceftriaxone



2 Faut-il les traiter et comment ?

- **Contagiosité +++**
 - Très contagieux : seulement 6 bactéries suffisent à déclencher une shigellose
 - Elimination de bactéries par l'anus pendant au moins 4 semaines sans TTT, même en l'absence de symptômes
- **Illustration encore de l'intérêt d'économiser les prescriptions d'AZM chez les HSH**
 - D'autres espèces de *Shigella* isolées durant cette « vague » (*Shigella flexneri*) arboraient aussi une résistance à l'AZM
 - R connue déjà pour d'autres EB, potentiellement sexuellement transmises, comme *Salmonella* et *Campylobacter*
- **Vu ce profil de résistance et cette récente épidémie chez les HSH, faut-il modifier le TTT probabiliste des « diarrhées » très symptomatiques ?**
 - **Place de la ceftriaxone discutée** (notamment pour les cas hospitalisés, dans l'attente ATBg)
 - Travail de prévention sur les risques des rapports bucco-anaux (totalement inconnus des PrEPeurs)

3 Et les autres...



R

- **Gonocoque**
 - Souches XDR (R ceftriaxone) : rarissimes !
 - Données 2018 CNR – Remerciements Pr B. BERCOT
 - FQ : 55 % ↗
 - TET : 65 % ↗
 - AZM : 17 % ↗
 - **Ceftriaxone : 0** (1 souche en 2017)
- **Syphilis**
 - Données du CNR – Remerciements Pr N. DUPIN
 - **AZM : ~ 90 %**
- **C. trachomatis**
 - Résistances acquises exceptionnelles !

**Ceftriaxone => TTT
de référence et de
1ère intention**

**Syphilis => pas de
TTT DU par AZM !**

**Chlamydia => TTT
de 1ère intention =
doxy**



Take-home messages

1. Pour éviter la résistance, utiliser les antibiotiques à bon escient et avec parcimonie
 2. Toujours documenter une IST
 3. Rechercher au maximum la R
 - Mg
 - **Gonocoque** : faire antibiogramme
 - **Diarrhée chez HSH** : « PCR syndromique » + culture « orientée » + ATBg
 4. Adapter l'antibiothérapie
 5. Mieux connaître l'épidémiologie de la R pour ajuster les TTT probabilistes
- De qui devons-nous avoir peur ?
- De nous-mêmes car l'on prescrit encore trop d'AZM
 - **De Mg et des EB sexuellement transmises**

