

Module AFRANUM #3

Prise en charge des IST

jeudi 24 juin de 17h00 à 19h00 CEST (heure de Paris)

Modération : Charles Cazanave / Gilles Wandeler

- ✓ Introduction
- ✓ Paysage épidémiologique des IST dans le Sud
- ✓ Dépistage et diagnostic des IST :
nouveaux enjeux à l'ère du COVID
- ✓ Traitement des IST : un challenge à l'ère
de la (multi)résistance !

Gilles Wandeler

Didier Ekouevi

Romain Palich

Charles Cazanave

Chaque intervention sera suivie d'une séance de Q&R



TRAITEMENT DES IST : UN CHALLENGE À L'ÈRE DE LA (MULTI)RÉSISTANCE !

Charles Cazanave

**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**

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





AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH

**CHU
BDX**

**CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX**

université
de **BORDEAUX**

Le Bassin d'Arcachon



CNR
des IST bactériennes

TÉLÉCHARGER LE LIVRE



Prénom*

Nom*

Pays de résidence*

Email*

Contact AFRAVIH

✉ contact@afra vih.org

🌐 www.afra vih.org

📍 AFRAVIH
Hôpital Pitié Sapétriére
pavillon Laveran
47/83 bd de l'Hôpital
75 013 Paris
FRANCE



SANTÉ SEXUELLE

Santé sexuelle

Coordination



Eric
Billaud



Fatiha
Razik



Mehdi
Karkouri

Les politiques de santé sexuelle - [E. Billaud](#)

Infections sexuellement transmissibles - [C. Cazanave](#)

Contraception et VIH - [C. Favier](#)

Populations clés et discriminations - [F. Razik](#), [M. Karkouri](#)

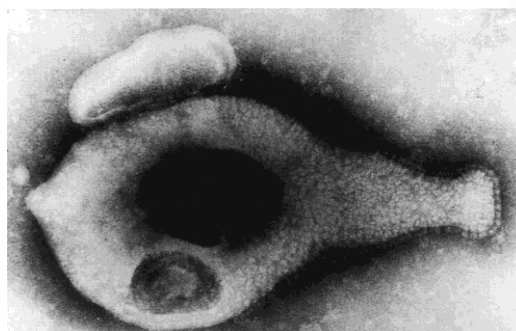
Les mutilations sexuelles féminines - [M. Prioux](#), [I. Audigé](#), [C. Tantet](#)

Recrudescence de toutes les IST...



Chlamydiose (*Chlamydia trachomatis*)

La Syphilis (*Treponema pallidum*)



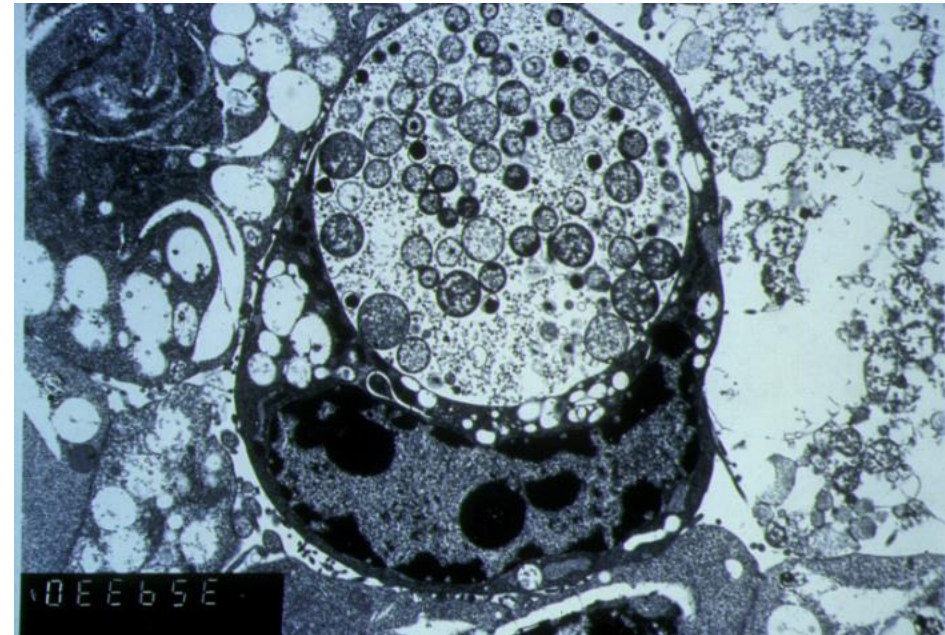
Mise en bouche

- IST en pleine expansion ! 1 million d'IST diagnostiquées par jour dans le monde
- Infections anciennes mais d'autres émergentes (*Mycoplasma genitalium*), avec parfois des problèmes de (multi)résistance → pouvant réduire les options thérapeutiques
- Focus sur les principales IST (« 4 fantastiques »)
 - *Chlamydia trachomatis* (Ct)
 - *Neisseria gonorrhoeae* (Ng)
 - Syphilis
 - *Trichomonas vaginalis* (Tv)
- Un mot sur *Mycoplasma genitalium*



C. trachomatis

- **Fiche d'identité rapide**
 - **Intracellulaire obligatoire**
 - 1^{er} agent d'IST bactériennes dans le monde
- **Antibiotiques de choix**
 - **Cyclines +++**
 - Macrolides
 - Fluoroquinolones (FQ)
- **Résistances acquises : exceptionnelles !**



Activité des principaux AB sur *C. trachomatis*

CMI	≤0,015	0,03	0,06	0,1	0,2	0,5	1	2
<u>Tétracyclines</u>			mino		doxy			tétra
<u>Macrolides</u>			Roxi, azi		josa	éry		clinda, pristina
<u>Fluoroquinolones</u>				moxi		lévo, oflo		cipro
			gatiflo					

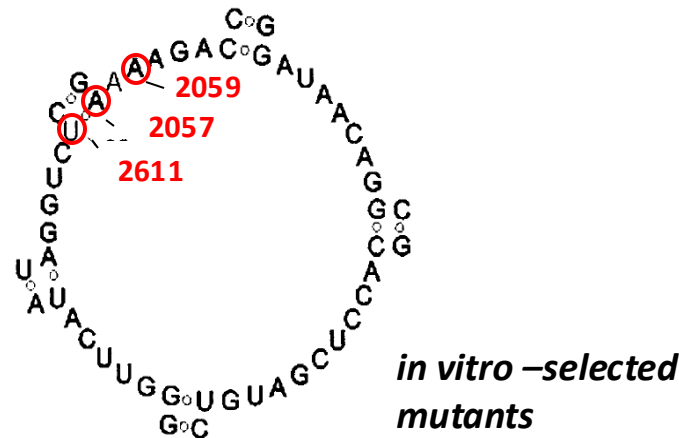
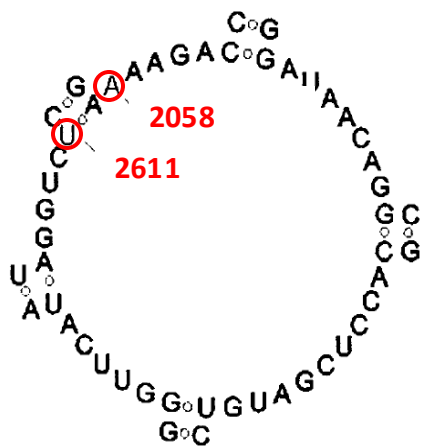
Résistances acquises : exceptionnelles !

- **Cyclines** : pas de résistance
- **FQ** :
 - *In vivo* : pas de résistance
 - *In vitro* : sélection de mutants résistants après exposition à des concentration d'AB subinhibitrices

Résistances acquises : exceptionnelles !

• Macrolides

- ***In vivo*** : 4 souches cliniques décrites (mutations ARNr 23S et protéines ribosomiques L4/L22)
- ***In vitro*** : sélection de mutants résistants après exposition à des concentration d'AB subinhibitrices



N. gonorrhoeae

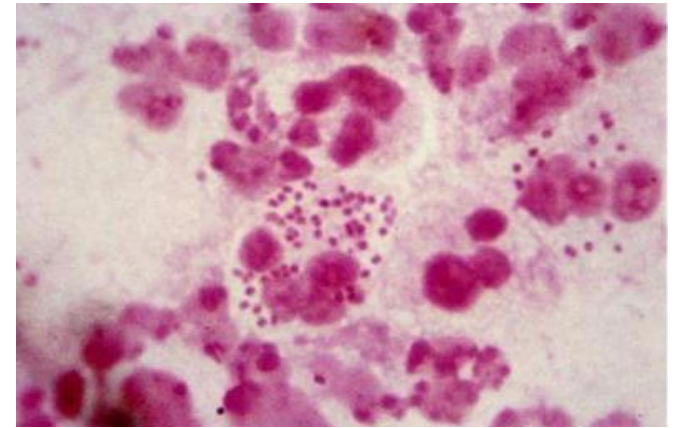
- **Fiche d'identité rapide**

- **Cocci à Gram négatif, diplocoque**
- Fragile, fastidieux, culture moins sensible que les tests avec amplification d'acides nucléiques (TAAN)

- **Antibiotique de choix**

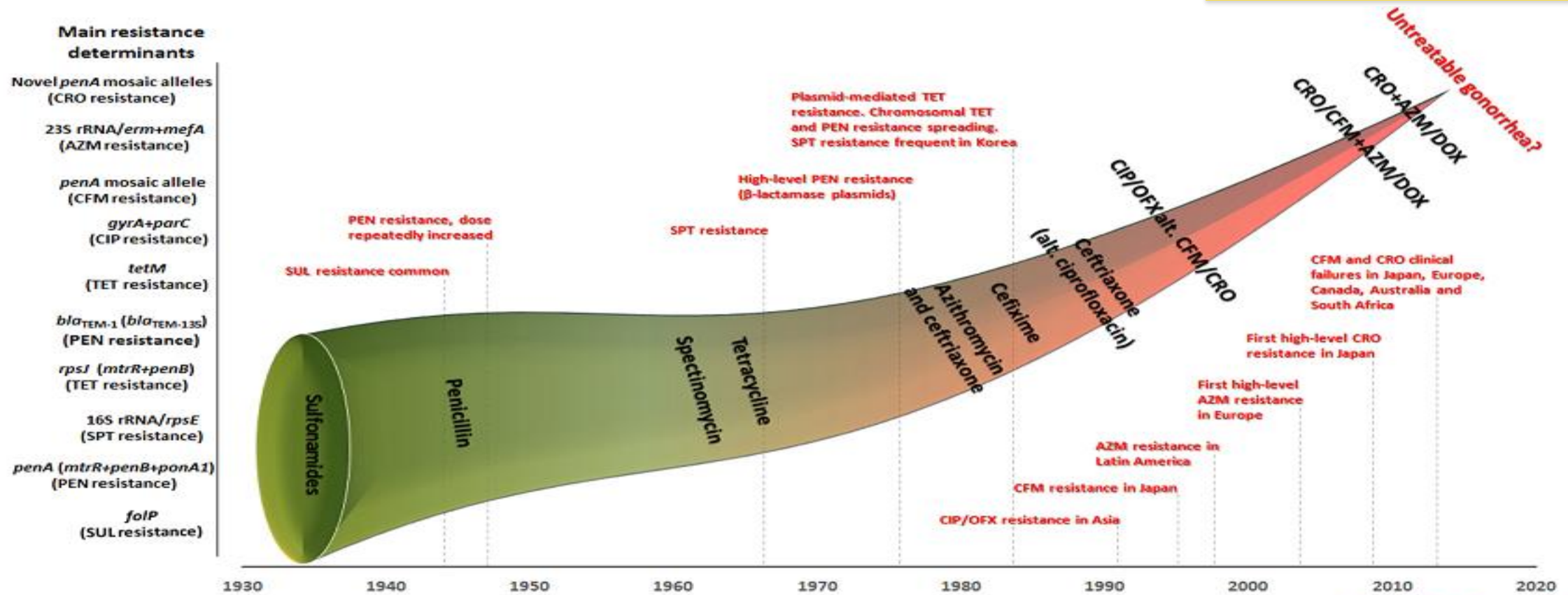
- **Ceftriaxone +++**
- Alternatives

- **Résistances acquises : progressivement apparues dans le temps**



Evolution de la résistance au gonocoque depuis 1930

Gonocoque XDR !



Super Bug Status!

N. gonorrhoeae et pénicillines

- . Rechercher systématiquement une β -lactamase
- . Détection d'une sensibilité diminuée aux pénicillines

↔ CMI pénicilline G

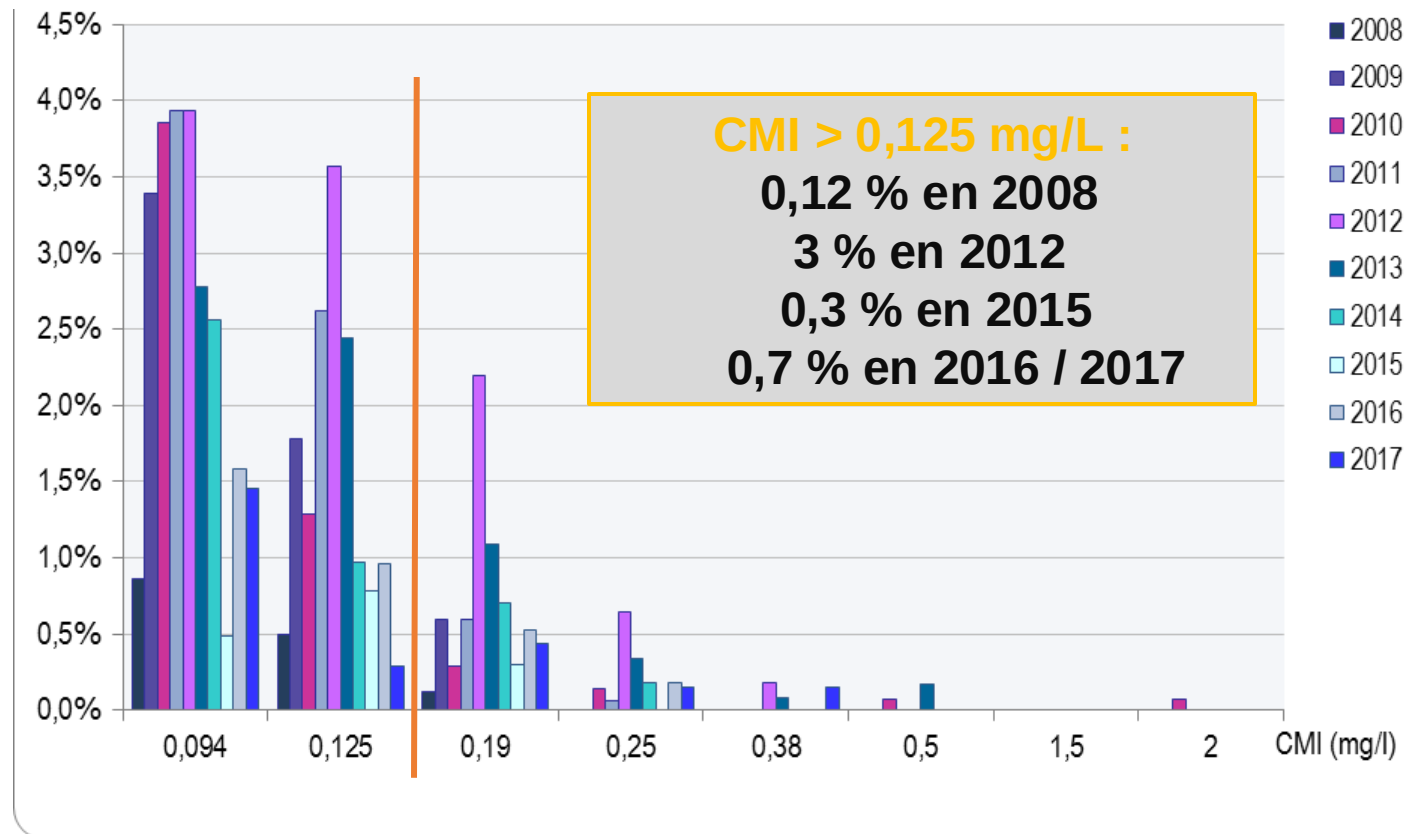
- . Catégorisation SIR en fonction de la CMI

Résistance à la pénicilline ~ 80 %

	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Pénicilline G	$\leq 0,06$	$> 0,06 - \leq 1$	> 1
Ceftriaxone Céfixime	$\leq 0,125$	-	$> 0,125$

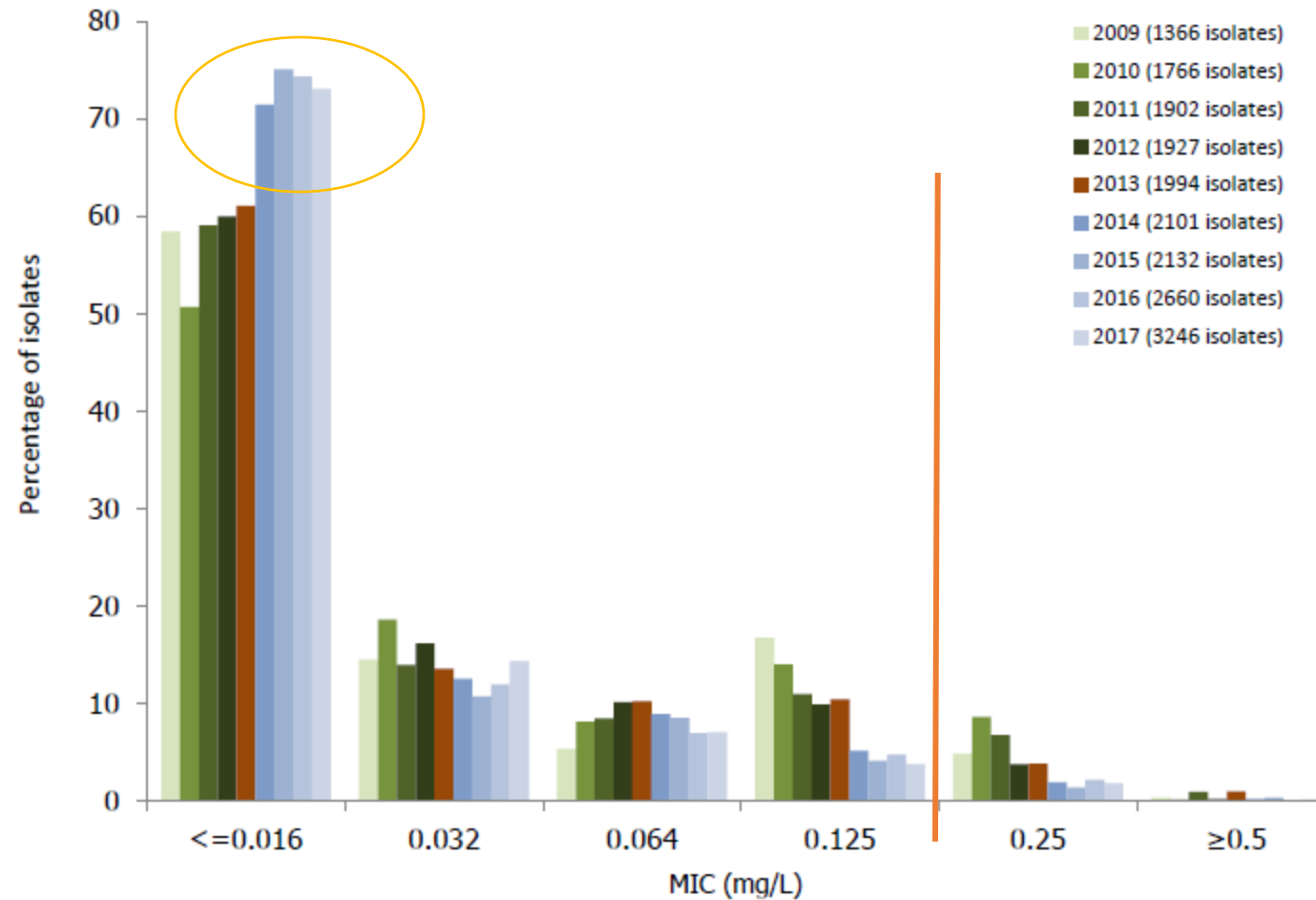
N. gonorrhoeae et céfixime

Evolution de la distribution des CMI du céfixime 2008-2017 Réseau français Rénago



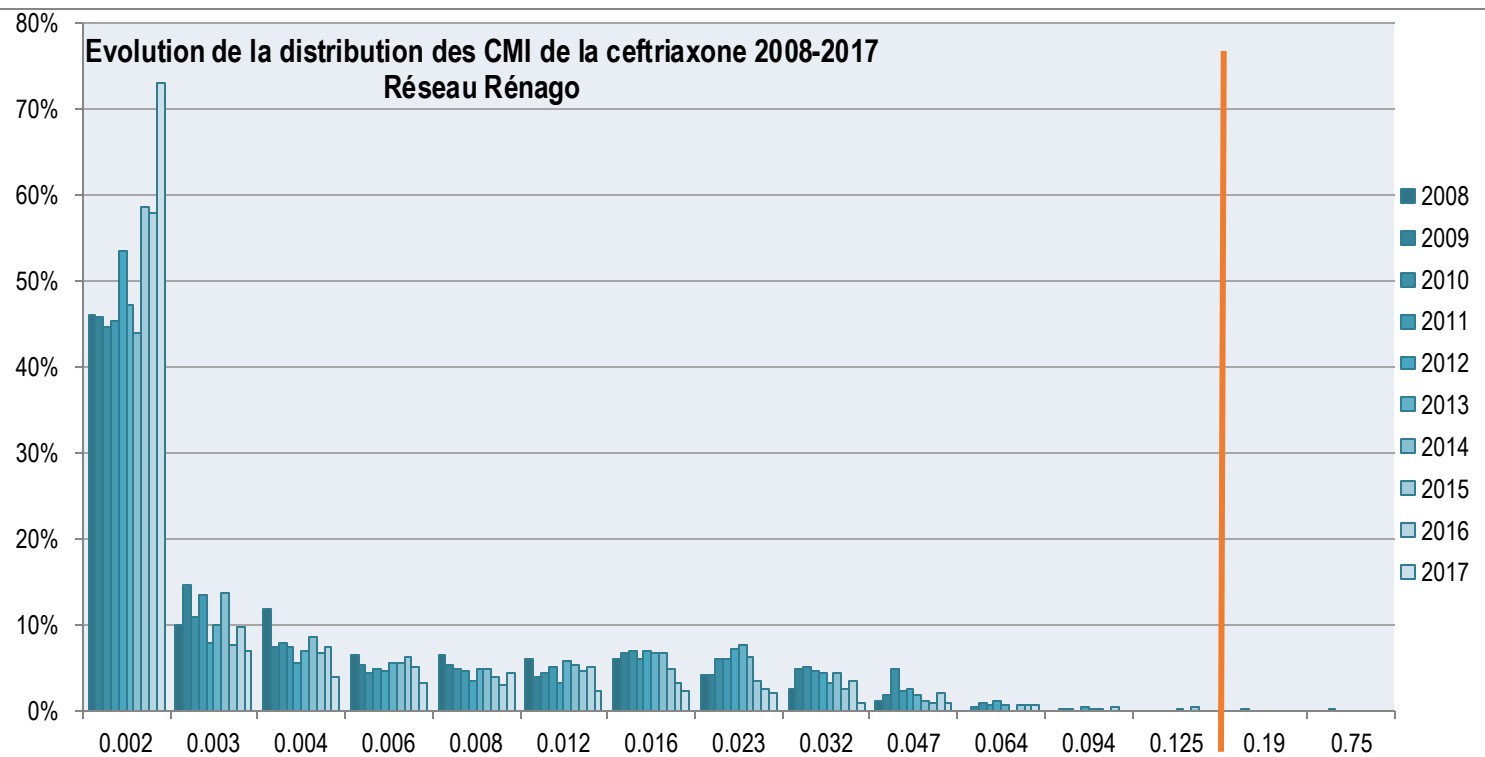
N. gonorrhoeae et céfixime

Figure 2. Distribution of MIC for cefixime in Euro-GASP, 2009–2017



N. gonorrhoeae et ceftriaxone

Evolution de la sensibilité à la ceftriaxone en France



2017
1 souche résistante
(CMI > 0,125 mg/L)

2019
1 souche résistante
(CMI > 0,125 mg/L)

Majorité des souches sensibles et valeurs de CMI très basses

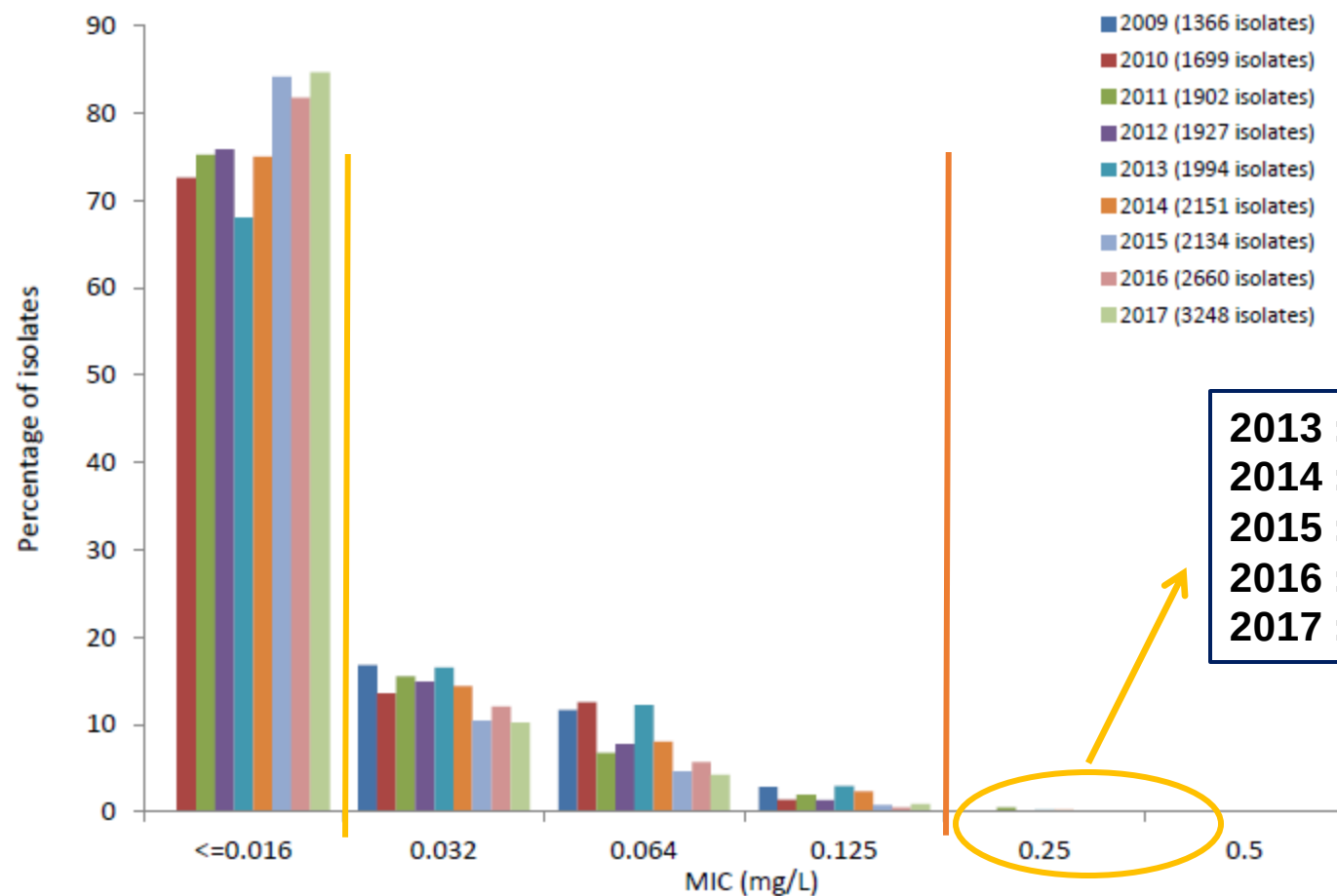


AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH

N. gonorrhoeae et ceftriaxone

Figure 4. Distribution of MIC for ceftriaxone in Euro-GASP, 2009–2017



2015-2017 :

↗ du nb de souches avec $\text{CMI} \leq 0,016 \text{ mg/L}$

↘ du nb de souches avec $0,032 \leq \text{CMI} \leq 0,125 \text{ mg/L}$

**Ceftriaxone = TTT
de référence et de
1^{ère} intention**

**2013 : 7 souches R
2014 : 5 souches R
2015 : 1 souche R
2016 : 0 souche
2017 : 1 souche R**

Quid résistance Ng en Afrique ?

Article

Molecular Epidemiology of Human Papillomaviruses, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* among Female Sex Workers in Burkina Faso: Prevalence, Coinfections and Drug Resistance Genes

Kivata et al. *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:703
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05398-5>

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Plasmid mediated penicillin and tetracycline resistance among *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Kenya



Antimicrobial Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from High-Risk Men in Johannesburg, South Africa

Quid résistance Ng en Afrique ?

- **Résultats**

- 51 ♂, 42 (82 %) *N. gonorrhoeae* +
- Résistance cipro : 78 % et tétracycline : 74 %
- Résistance péni : 1/3
- **Tous sensibles C3G et spectinomycine**
- Résistance azithromycine : 4 (15 %) souches (“all with mutations in the *mtrR* promoter region”)

→ “The introduction of diagnostics and scale-up of surveillance are warranted to prevent the emergence of multidrug-resistant (XDR) infections!”

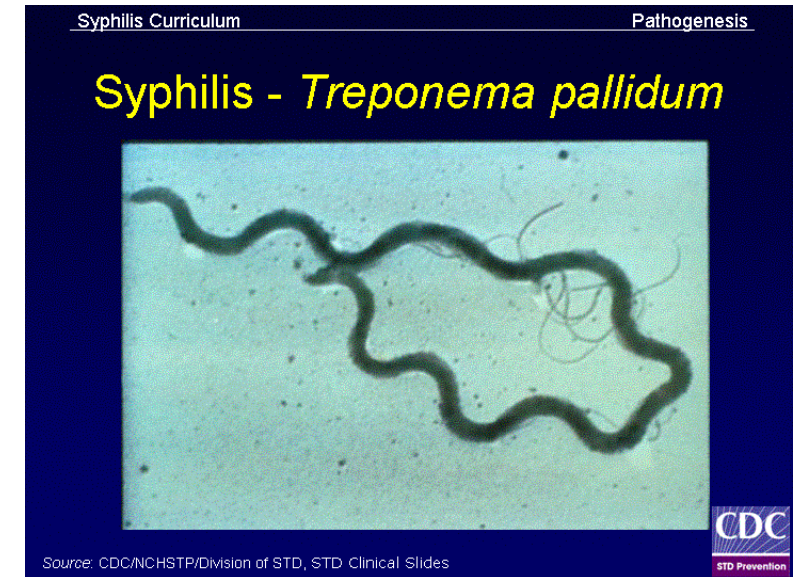
Jeune HSH sous PrEP avec urétrite débutante...

Neisseria gonorrhoeae

CMI (mg/l)

Pénicilline G (Etest)	Sensible	0.047
Céfixime (Etest)	Sensible	0.016
Ceftriaxone (Etest)	Sensible	0.002
Azithromycine (Etest)	Sensible	0.250
Ciprofloxacin (Etest)	Sensible	0.002
Tétracycline (Etest)	Sensible	0.125

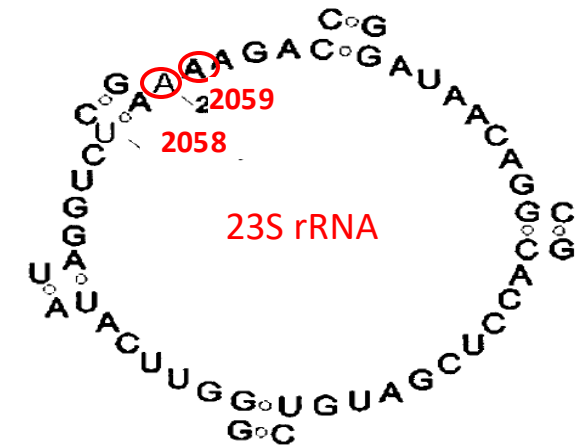
- **Fiche d'identité rapide**
 - **Spirochète**
 - *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
 - Non cultivable
- **Antibiotiques de choix**
 - **Benzathine benzylpénicilline G (BPG) +++**
 - Alternatives : doxycycline, ceftriaxone, azithromycine
- **Résistances acquises : surtout à l'azithromycine**



Syphilis et résistance azithromycine +++

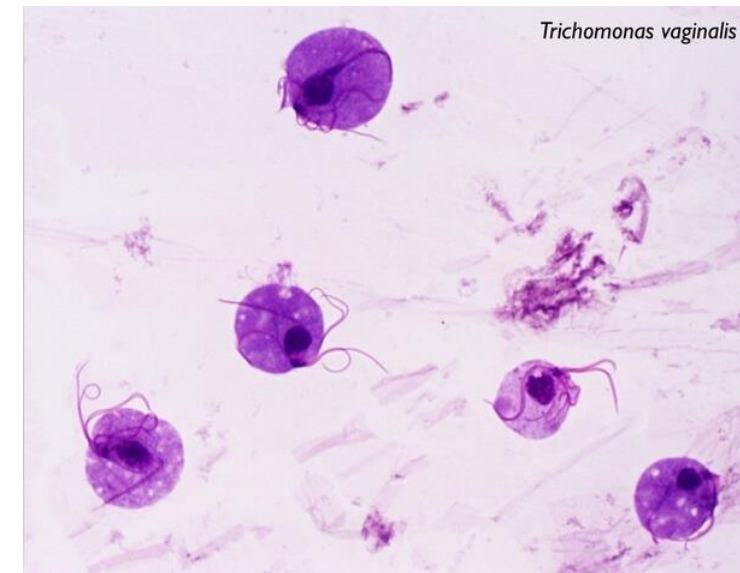
- En 1977, 1^{er} cas d'échec clinique après un traitement par azithromycine
- Mécanisme : mutation dans le gène de l'ARNr 23S (A2058G +++)
- Résistance élevée partout dans le monde
 - France (80-90 %), UK (66 %)
 - Australie (84 %), USA (80 %)
 - Chine (100 %)

**BPG = TTT de
référence et de
1^{ère} intention**



T. vaginalis

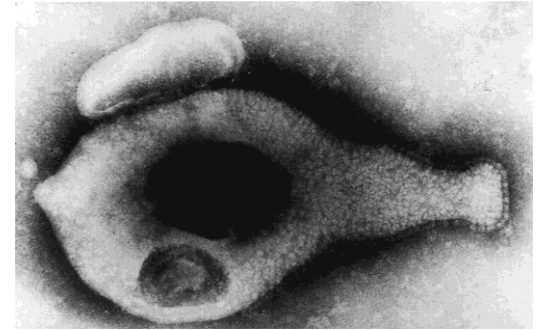
- **Fiche d'identité rapide**
 - Parasite
 - Protozoaire flagellé à réservoir strictement humain
 - IST non virale la + fréquente dans le monde
- **Traitement de choix : azolés**
 - Métronidazole monodose à 2 g +++
 - Alternatives : tinidazole, secnidazole
- **Résistances acquises : mythe ou réalité ?**



Résistances acquises en pratique

- **Méta-analyse 58 articles**
- **Résultats**
 - Métro > tini
 - Résistance « relative » (différents mécanismes de résistance acquise impliqués)
 - Co-infection parfois
- **Traitements proposés en cas d'échec du traitement monodose**
 - **Métro ou tini 2 g / j pour 7 j**
 - Autres alternatives :
 - Tini 2 g / j PO + tini intravag. 500 mg X 2 / j pour 14 j (ovules de métro)
 - Tini 1 g X 3 (tolérance ?) + paromomycine intravag. crème « overnight » pour 14 j

M. genitalium



- **Fiche d'identité rapide**

- Pas de paroi
- Résistance naturelle à tous les AB agissant sur la paroi
- Agent reconnu et émergent d'IST
- Infection chronique chez la ♀ associée à un risque accru d'acquisition de l'infection VIH

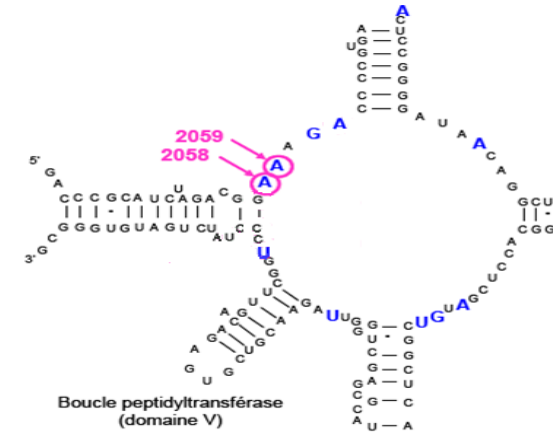
- **Antibiotiques de choix**

- En 2021 ?

- **Résistances acquises : surtout à l'azithromycine, mais aussi aux FQ...**

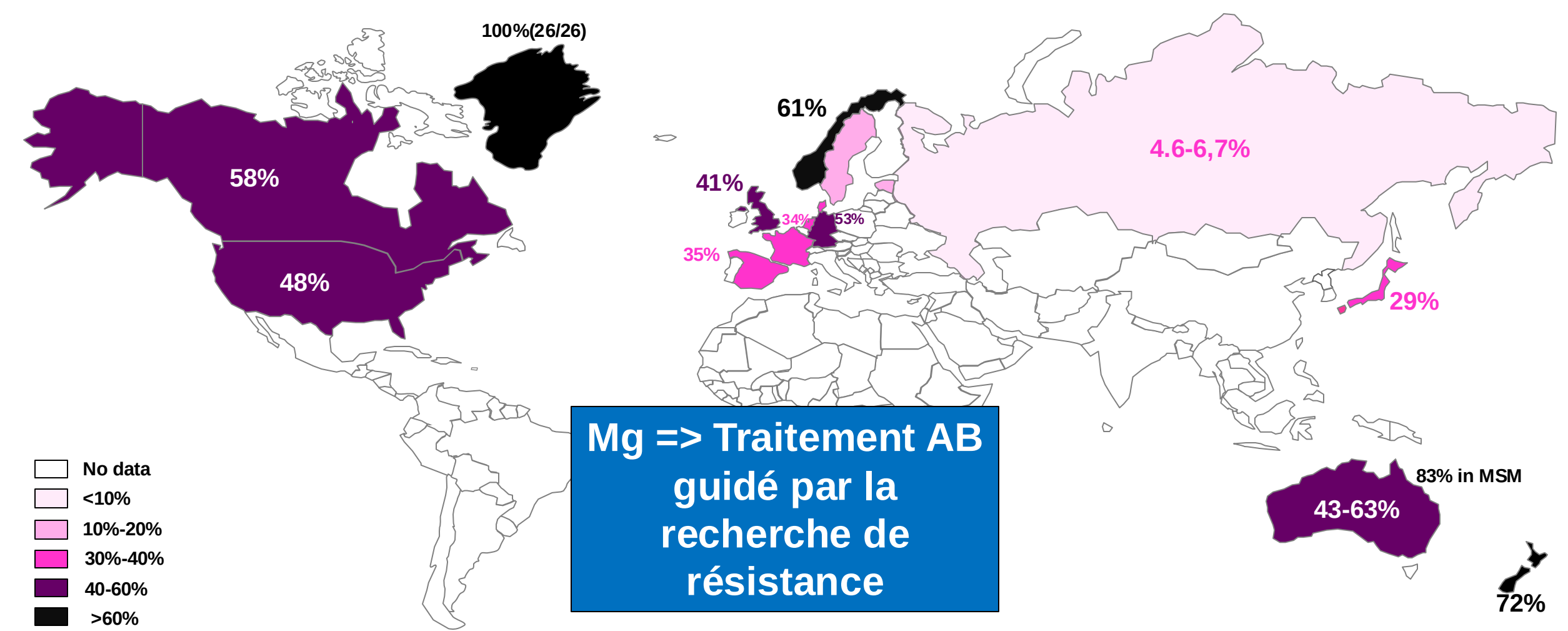
M. genitalium

- **Résistances cliniques acquises aux macrolides**
 - Par mutations au niveau de la cible, l'ARNr 23S
 - Essentiellement causées par les traitements DU à 1 g d'azithromycine
 - **> 50 % dans certaines régions et populations à risque**
- **Emergence de résistances cliniques acquises aux FQ !**
 - Par mutations au niveau de la cible des FQ (topo-isomérase IV)
 - **Taux ↗ : > 20 % dans certaines régions d'Asie (Japon +++)**



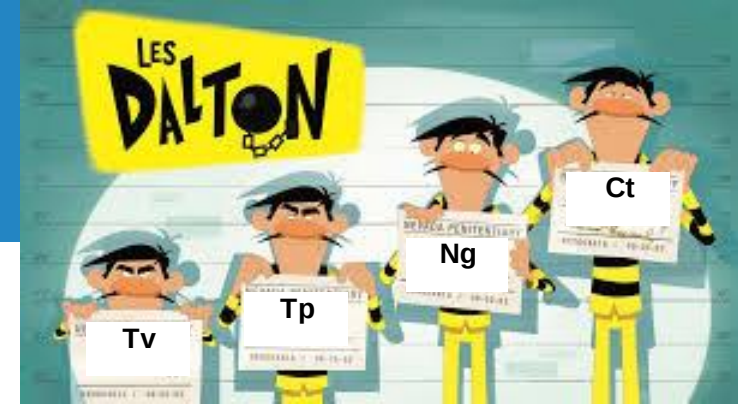
Mg XDR !

Prévalence mondiale de la résistance aux macrolides de *M. genitalium*



Anagrius, PloS one 2013; Tagg, J. Clin. Microbiol. 2013; Pond, Clin. Inf. Dis. 2014; Salado-Rasmussen, Clin. Inf. Dis, 2014; Kikuchi, J. Antimicrob. Chemother. 2014; Hay, Sex. Transm. Dis. 2015; Gushin, BMC Infect. Dis. 2015; Nijhuis, J. Antimicrob. Chemother. 2015; Gesink, Can. Fam. Physician, 2016; Getman, J. Clin. Microbiol. 2016; Gossé, J. Clin. Microbiol. 2016; Shipitsina, Plos One, 2017; Basu, J. Clin. Microbiol. 2017; Tabrizi, J. Clin. Microbiol. 2017; Barbera, Sex. Transm. Dis. 2017; Dumke, Diagn Microbiol infect Dis, 2016.

Synthèse sur la résistance



R

- **Gonocoque**

- Souches XDR (R ceftriaxone) : rares, pour l'instant...
- **Données 2019 CNR IST France résistance** – Remerciements Pr B. BERCOT
 - **FQ : 60 %** ↗
 - **TET : 65 %** ↔
 - **AZM : 7 %** ↘
 - **Ceftriaxone : 0 en 2018** (1 souche en 2017 et 2019)

**Ng => Ceftriaxone :
TTT de référence et
de 1^{ère} intention**

- **Syphilis**

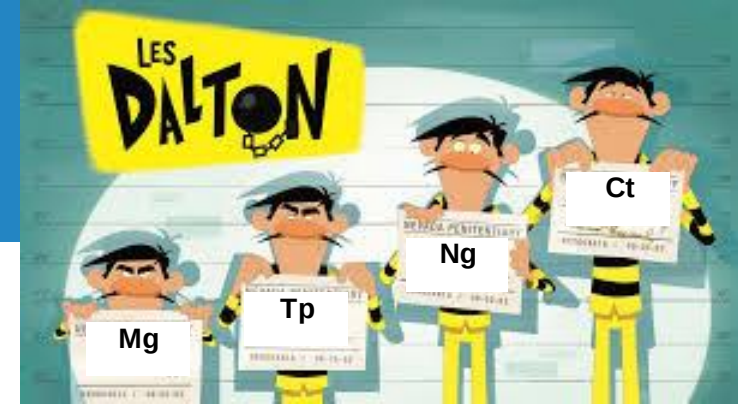
- Données du CNR IST – Remerciements Pr N. DUPIN
 - **AZM : ~ 90 %**

**Syphilis => TTT de
1^{ère} intention = BPG
Pas de TTT DU par
AZM !**

Synthèse sur la résistance

R

- ***T. vaginalis***
 - Résistance « relative » aux azolés
 - ↗ posologie métro ou tini +/- topiques
- ***C. trachomatis***
 - Résistances acquises exceptionnelles !



**Tv => TTT de 1^{ère}
intention = métro 2 g
DU**

**Ct => TTT de 1^{ère}
intention = doxy
Epargne d'AZM
(épargne résistance Mg)**

Tableau récapitulatif

Tableau 2 Antibiothérapie probabiliste des urétrites et cervicites selon l'agent infectieux

Agent	Traitement	
	Première intention	Alternative
Gonocoque	Ceftriaxone 500 mg <i>IM</i> ou <i>IV</i> , DU	Gentamicine ¹ 240 mg <i>IM</i> ou <i>IV</i> , DU Ciprofloxacin ² 500 mg <i>PO</i> , DU
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxycycline 200 mg/j <i>PO</i> , 7 j	Azithromycine 1 g <i>PO</i> , DU
<i>Mycoplasma genitalium</i> ³	Azithromycine <i>PO</i> , 500 mg J1, puis 250 mg J2-J5 (dose totale : 1,5 g)	Moxifloxacin 400 mg/j <i>PO</i> , 7 j
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Métronidazole 2 g <i>PO</i> , DU Tinidazole 2 g <i>PO</i> , DU Secnidazole 2 g <i>PO</i> , DU	

IM : intramusculaire ; *IV* : intraveineux ; *PO* : per os ; *DU* : dose unique.

¹ À proposer si contre-indication aux bêta-lactamines.

² Sous couvert d'une culture avec sensibilité aux fluoroquinolones confirmée.

³ Sous couvert d'une sensibilité aux macrolides sur test génotypique. En cas de résistance, la moxifloxacin devient le traitement de 1^{re} intention.

Take-home messages

1. Pour éviter la résistance, utiliser les antibiotiques à bon escient et avec parcimonie
2. Documenter le plus possible une IST
3. Rechercher au maximum la R pour :
 - **Gonocoque** : faire antibiogramme
 - **Mg**
4. Mieux connaître l'épidémiologie locale de la résistance pour ajuster les TTT probabilistes / syndromiques

Risque de XDR