



**HAL**  
open science

# Le gonocoque chez les usagers de PrEP, étude observationnelle sur 30 mois à partir de la cohorte bordelaise

Laure Alleman

## ► To cite this version:

Laure Alleman. Le gonocoque chez les usagers de PrEP, étude observationnelle sur 30 mois à partir de la cohorte bordelaise. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02062274

**HAL Id: dumas-02062274**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02062274v1>**

Submitted on 8 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n° 166

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018 par

**Laure ALLEMAN**

Née le 1<sup>er</sup> octobre 1990 à Bayonne (64)

**Le gonocoque chez les usagers de PrEP,  
étude observationnelle sur 30 mois à partir  
de la cohorte bordelaise**

Directeur de thèse  
Professeur Charles CAZANAVE

**Membres du jury**

- Monsieur le Professeur Michel DUPON	Président
- Monsieur le Professeur Didier NEAU	Juge
- Madame le Docteur Isabelle LE HEN	Juge
- Madame le Docteur Olivia PEUCHANT	Juge
- Monsieur le Docteur Marc-Olivier VAREIL	Juge
- Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE	Juge

## **REMERCIEMENTS**

## **REMERCIEMENTS**

## **REMERCIEMENTS**

## **REMERCIEMENTS**

## **REMERCIEMENTS**

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>

## **PARTIE I - CONTEXTE**

<i>I. Prophylaxie pré-exposition (PrEP).....</i>	<i>15</i>
A. <i>Définition et concept.....</i>	<i>16</i>
B. <i>Enjeux.....</i>	<i>16</i>
C. <i>État des lieux en France.....</i>	<i>17</i>
D. <i>Prescription de la PrEP.....</i>	<i>17</i>
E. <i>Études d'efficacité.....</i>	<i>23</i>
<i>II. Infections sexuellement transmissibles (IST) chez les usagers de PrEP.....</i>	<i>25</i>
A. <i>Épidémiologie : l'augmentation d'incidence des IST dans la PrEP, fantasme ou réalité ?.....</i>	<i>25</i>
B. <i>Recommandations de dépistage.....</i>	<i>31</i>
<i>III. Gonocoque.....</i>	<i>33</i>
A. <i>Microbiologie.....</i>	<i>33</i>
B. <i>Manifestations cliniques.....</i>	<i>33</i>
C. <i>Méthodes diagnostiques.....</i>	<i>34</i>
D. <i>Résistances aux antibiotiques.....</i>	<i>37</i>
E. <i>Recommandations thérapeutiques.....</i>	<i>46</i>

## **PARTIE II - ETUDE**

<i>I. Objectifs.....</i>	<i>50</i>
A. <i>Objectif principal.....</i>	<i>50</i>
B. <i>Objectifs secondaires.....</i>	<i>50</i>
<i>II. Matériels et méthodes.....</i>	<i>50</i>
A. <i>Schéma de l'étude.....</i>	<i>50</i>
B. <i>Population de l'étude.....</i>	<i>50</i>
C. <i>Chronologie du suivi et durée de l'étude.....</i>	<i>51</i>
D. <i>Méthodes diagnostiques biologiques.....</i>	<i>51</i>
E. <i>Modalités de recueil.....</i>	<i>53</i>

F. Analyses statistiques.....	53
III. Résultats.....	56
A. Bilan initial.....	56
B. Bilan à M30.....	58
C. Focus sur les infections à gonocoque.....	61
<b>PARTIE III - DISCUSSION</b>	
I. Principaux résultats.....	71
A. IST chez les usagers de PrEP bordelais.....	71
B. Gonocoque et PrEP.....	71
II. Forces et faiblesses.....	72
A. Forces.....	72
B. Faiblesses.....	74
III. Perspectives.....	77
A. PrEP.....	77
B. Prophylaxie post-exposition (PEP) antibactérienne.....	77
C. Optimisation du dépistage.....	78
D. Optimisation du traitement.....	79
E. Vaccinations.....	79
F. Poursuite de la surveillance des souches de <i>N. gonorrhoeae</i> .....	80
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>91</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>94</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ARV : Antirétroviral  
C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération  
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie  
CDC : Center for Disease Control and Prevention  
CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles (IST)  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
CNR : Centre National de Référence  
DU : Dose Unique  
ECDC : European Center for Disease prevention and Control  
EUCAST : European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
Euro-GASP : European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme  
FQ : Fluoroquinolone  
GISP : Gonococcal Isolate Surveillance Project  
HAS: Haute Autorité de Santé  
HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes  
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%  
IST : Infection Sexuellement Transmissible  
LGV : Lymphogranulomatose Vénérienne  
ML: Macrolide  
MSM : Men having Sex with Men  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PG : Pénicilline G  
PLP : Protéines liant les pénicillines  
PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition  
PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH  
Rénago : Réseau National des gonocoques  
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SDA : Strand Displacement Amplification  
SIDA : Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise  
SMIT : Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
TAAN : Techniques d'Amplification des Acides Nucléiques  
TasP : Treatment as Prevention (traitement en tant que prévention)  
TC : Tétracycline

TDF/FTC : association ténofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine

PDS : Praticien Du Sexe

TMA : Transcription-Mediated Amplication

TOC : Test of Cure

TPE : Traitement Post-Exposition

UDI : Usager de Drogues Intra-veineuses

VHA/B/C : Virus de l'Hépatite A/B/C

VIH : Virus de Immunodéficience Humaine

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 - Nombre de découverte de séropositivité VIH en France, 2003-2016.....	15
Figure 2 - Nombre de personnes ayant initié une PrEP, par mois entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 juillet 2017.....	17
Figure 3 - Synthèse d'efficacité des essais de PrEP.....	24
Figure 4 - Pourcentage d'IST diagnostiquées et d'usage de préservatifs avec un partenaire occasionnel au cours du suivi sous PrEP.....	26
Figure 5 - Incidence globale de survenue des IST et selon le schéma de PrEP.....	27
Figure 6 - Évolution du nombre de LGV, de gonococcies et de syphilis précoces en France entre 2004 et 2016.....	28
Figure 7 - Évolution des comportements sexuels à risque et des IST au cours du suivi de la PrEP.....	29
Figure 8 - Méta-analyse: effet de la PrEP sur l'incidence des IST.....	30
Figure 9 - Gonococcies : progression de la prescription des PCR.....	37
Figure 10 - Pourcentage d'isolats de <i>N. gonorrhoeae</i> de sensibilité diminuée ou résistants au céfixime et/ou à la ceftriaxone.....	41
Figure 11 - Pourcentage de prélèvements génitaux de <i>N. gonorrhoeae</i> avec une CMI à la ceftriaxone $\geq 0,125$ mg/L en fonction de l'orientation sexuelle.....	42
Figure 12 - Évolution de la proportion de souches résistantes à la ceftriaxone.....	43
Figure 13 - Évolution des souches de sensibilité diminuée (I+R) à la pénicilline, à la tétracycline et à la ciprofloxacine.....	44
Figure 14 - Évolution de la proportion de souches non sauvages à la ceftriaxone....	45
Figure 15 - Évolution de la proportion de souches sensibles, intermédiaires et résistantes à l'azithromycine.....	46
Figure 16 - Diagramme de flux.....	55
Figure 17 - Répartition des IST par type à la consultation initiale.....	57
Figure 18 - Prévalences des IST par type et par site à la consultation initiale.....	57
Figure 19 - Répartition des cas incidents d'IST par type au cours du suivi.....	59
Figure 20 - Répartition des épisodes d'IST par type et par site anatomique au cours du suivi.....	60
Figure 21 - Distribution des traitements pour chaque infection à <i>N. gonorrhoeae</i> ....	63
Figure 22 - Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>N. gonorrhoeae</i> ..	64
Figure 23 - Distribution des CMI de <i>N. gonorrhoeae</i> à la pénicilline G.....	65
Figure 24 - Distribution des CMI de <i>N. gonorrhoeae</i> à la ceftriaxone.....	66
Figure 25 - Distribution des CMI de <i>N. gonorrhoeae</i> au céfixime.....	66
Figure 26 - Distribution des CMI de <i>N. gonorrhoeae</i> à l'azithromycine.....	67
Figure 27 - Distribution des CMI de <i>N. gonorrhoeae</i> à la ciprofloxacine.....	68
Figure 28 - Distribution des diamètres de <i>N. gonorrhoeae</i> aux cyclines.....	69
Figure 29 - Distribution des diamètres de <i>N. gonorrhoeae</i> à la spectinomycine.....	69

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau 1 - Modalités pratiques d'initiation et de suivi de la PrEP .....	22
Tableau 2 - Prévalence et incidence des IST dans les essais de PrEP .....	26
Tableau 3 - Facteurs associés à la survenue d'IST dans les 12 mois après l'initiation de la PrEP .....	27
Tableau 4 - Méta-analyse des études d'incidence des IST chez les HSH usagers de PrEP versus les autres HSH .....	30
Tableau 5 - Concentrations critiques et diamètres critiques des zones d'inhibition pour <i>N. gonorrhoeae</i> .....	35
Tableau 6 - Nombre de pays rapportant des souches de <i>N. gonorrhoeae</i> de sensibilité diminuée ou résistantes aux C3G, résistantes à l'azithromycine et à la ciprofloxacine .....	41
Tableau 7 - Nombre de souches de sensibilité diminuée à la ceftriaxone et au céfixime .....	45
Tableau 8 - Description des temps de suivi.....	58
Tableau 9 - Répartition des TAAN prescrits en fonction du pathogène et du site .....	59

## **INTRODUCTION**

Les infections sexuellement transmissibles (IST) progressent en France, notamment chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH). Cette progression reflète une augmentation des comportements sexuels à risque décrite par les études comportementales menées dans cette population, dans un contexte de prévention du VIH qui s'est élargie à d'autres outils que le préservatif seul (1) avec la prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP).

Depuis 2016 (2), la possibilité d'utiliser la PrEP en France a permis une meilleure prise en charge, à la fois préventive et thérapeutique, de cette population à haut risque sexuel.

D'après un premier travail mené par le Dr Mathieu Deborde (3) sur les usagers de PrEP suivis au CHU de Bordeaux (n = 89), l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* est l'IST la plus fréquente dans cette population, en termes de prévalence (12,4%, identique à celle de *Chlamydia trachomatis*, contre 10,1% pour *Mycoplasma genitalium*, et 4,5 % pour la syphilis) et d'incidence (19,3 % contre 15,3 % pour *C. trachomatis*, 17,4 % pour *M. genitalium* et 3,6 % pour la syphilis).

La PrEP s'accompagne d'un dépistage régulier (trimestriel en général) de toutes les IST permettant ainsi de les traiter précocement. Un grand nombre d'IST sont ainsi diagnostiquées et traitées, alors qu'elles sont asymptomatiques (4), dans le but d'interrompre leur transmission.

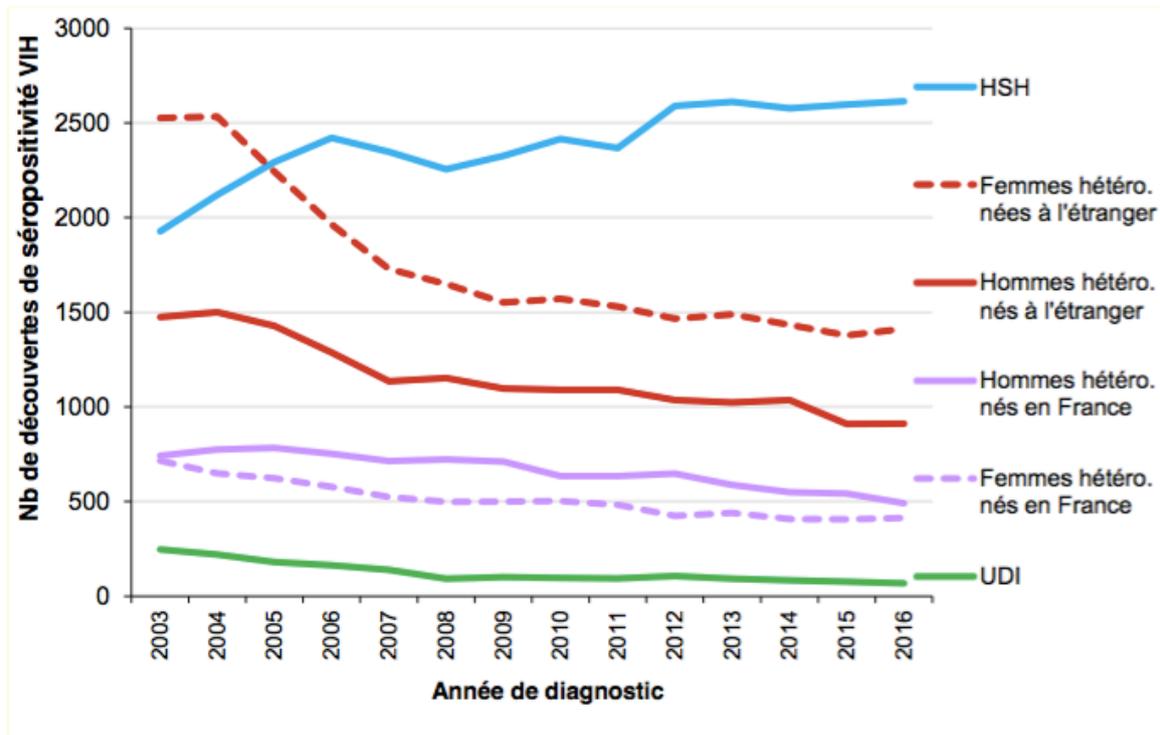
L'exposition accrue aux antibiotiques de ces usagers de PrEP est problématique à l'ère des bactéries multi-résistantes. La résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques revêt une importance particulière étant donné qu'il a déjà développé une résistance à toutes les classes d'antibiotiques actuellement recommandées. Le plus préoccupant est la propagation des clones multi-résistants chez les HSH, groupe le plus touché par la transmission d'infections à *N. gonorrhoeae* résistants aux antibiotiques (5).

**Nous souhaitons dans ce travail étudier l'épidémiologie, la clinique, les données microbiologiques et les résistances aux antibiotiques de ces infections à *N. gonorrhoeae* chez les usagers de PrEP du CHU de Bordeaux.**

## **PARTIE I - CONTEXTE**

## I. Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Plus de 35 ans après le début de la pandémie, l'incidence de l'infection VIH en population générale reste stable en France. Ceci est largement lié à la persistance de l'épidémie au sein de la population très à risque des HSH (6). En France, 6000 personnes ont découvert leur séropositivité en 2016, dont 44% de HSH.



**Figure 1 - Nombre de découverte de séropositivité VIH par mode de contamination, sexe et lieu de naissance, France, 2003-2016 (Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017 (6))**

Le préservatif, le dépistage en population générale, la politique de réduction des risques, le Traitement Post-Exposition (TPE) constituent les principaux moyens de lutte contre l'épidémie. Le traitement systématique de toutes les Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) (TasP ou Treatment as Prevention) est une stratégie de prise en charge complétant depuis 2013 l'efficacité de ces moyens au sein du concept large de prévention combinée.

Cependant, tous ces efforts de prévention de la transmission du VIH menés jusqu'alors n'ont pas suffi à faire régresser la pandémie.

La Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP de son acronyme anglais Pre-Exposure Prophylaxis) s'est dernièrement présentée comme un nouveau moyen de prévention ciblée.

## *A. Définition et concept*

La PrEP consiste à proposer à des personnes non infectées d'utiliser des traitements antirétroviraux (ARV) pour se protéger du risque de contracter le VIH.

A l'heure actuelle, seule l'association fixe par voie orale de ténofovir et d'emtricitabine (TDF/FTC) commercialement connue sous le nom de Truvada<sup>®</sup> est utilisée dans cette indication.

C'est un outil supplémentaire de réduction des risques permettant de compléter la palette des outils de prévention et non de se substituer aux autres outils.

Son intérêt préventif concerne les personnes les plus fortement exposées au risque d'acquisition du VIH en raison de leur appartenance à un groupe de population particulièrement touché par l'épidémie et/ou de pratiques sexuelles à risque (nature des pratiques, nombre de partenaires, usage insuffisant, irrégulier ou inadéquat des moyens classiques de prévention).

Les HSH constituent le principal public cible et le seul pour lequel un impact collectif sur l'incidence peut être attendu d'ici 2030 (7).

## *B. Enjeux*

Réduire drastiquement le nombre de nouvelles contaminations constitue un enjeu crucial pour casser la dynamique de l'épidémie du VIH.

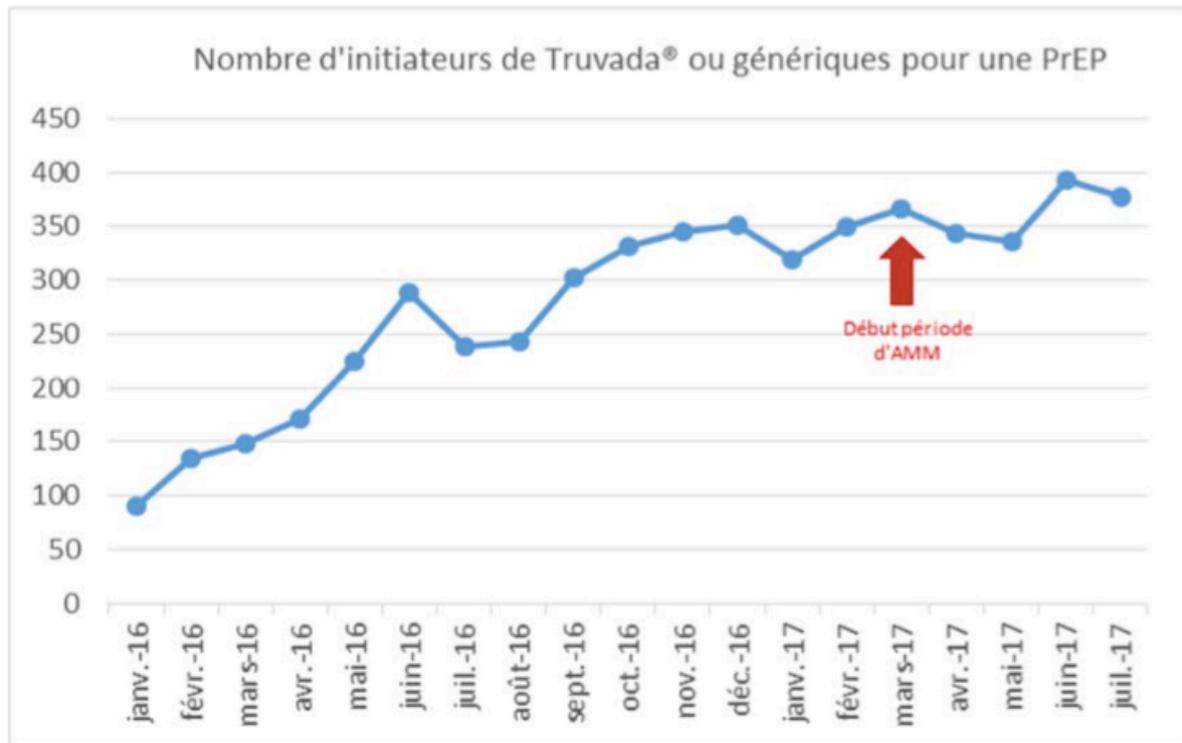
Le risque que la PrEP encourage certains usagers à se passer plus souvent ou totalement du préservatif, à augmenter le nombre de leurs partenaires ou à choisir des pratiques plus à risque, ne peut être écarté. La plupart des études n'ont pas mis en évidence cette désinhibition comportementale redoutée chez les usagers de PrEP (8).

Cependant, les phénomènes de relâchement des pratiques de prévention sont déjà largement observés dans les populations cibles de la PrEP (9) et obéissent à de multiples déterminants (connaissance du statut du partenaire (10), usage de drogues récréatives lors des rapports sexuels ou « chemsex » (11), websex (12)...)

La PrEP offre aux HSH l'occasion d'accéder à des conseils en santé sexuelle, à des tests de dépistage réguliers des IST et à des traitements précoces auxquels ils n'auraient pas accès autrement (13).

### C. État des lieux en France

Entre le 1er janvier 2016 et le 31 juillet 2017, 5352 personnes ont été identifiées comme initiant un traitement préventif par Truvada® dans le cadre d'une PrEP.



**Figure 2 - Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP, par mois entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 juillet 2017 (14)**

A ce stade, moins d'un HSH à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle sur six a donc initié une PrEP en France si l'on estime à 32 000 la population cible (15).

Le Truvada® et ses génériques dans la PrEP sont remboursables à 100 % par la Sécurité sociale dans l'indication de l'AMM (sous condition de disposer d'une carte vitale à jour).

### D. Prescription de la PrEP

La PrEP exige une prescription médicale initiale ainsi qu'un suivi médical rapproché.

## 1) Emtricitabine / ténofovir disoproxil

Truvada® est une association à dose fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, un analogue nucléotidique, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) à 300 mg et un analogue nucléosidique, l'emtricitabine (FTC) à 200 mg.

Il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2005 dans le traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux chez l'adulte.

En France, le Truvada® a reçu une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en PrEP le 4 Janvier 2016 (14). La France devenait ainsi le premier pays européen et le deuxième pays au monde (après les USA en juillet 2012) à autoriser le TDF/FTC pour cette indication.

Cette RTU a pris fin en mars 2017 compte tenu de l'extension d'AMM du Truvada® pour l'indication de PrEP, pour les populations cibles âgées de plus de 18 ans et selon le schéma continu uniquement.

La mise sur le marché du générique de TDF/FTC depuis juillet 2017 permet une baisse importante du coût de prise en charge (de 346 € la boîte de 30 comprimés à 176 €/prix publics ville TTC en mars 2018) (15).

Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée chez l'homme sur l'usage de la combinaison ténofovir alafénamide (TAF)/FTC en PrEP mais des études sont en cours.

## 2) Indications

Les situations dans lesquelles l'indication de PrEP chez l'adulte est retenue sont les suivantes (16):

- HSH non infectés par le VIH
  - rapportant des relations anales non protégées avec au moins 2 partenaires sur une période de 10 mois,
  - ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST (syphilis, infections à Chlamydia, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans les 12 derniers mois,
  - ou ayant eu plusieurs recours à un traitement antirétroviral post-exposition (TPE) dans l'année,

- ou ayant l'habitude de consommer des substances psychoactives lors des rapports sexuels (« chemsex »);
- personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées ;
- usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues ;
- praticiens du sexe (PDS) ou prostitués exposés à des rapports sexuels non protégés ;
- personnes en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH.

Quant aux adolescents à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle, ils doivent avoir accès à la PrEP, notamment dans les Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, des hépatites virales et des IST (CeGIDD), en cohérence avec l'extension d'indication formulée le 14 décembre 2017 par l'Agence Européenne du Médicament (17).

### 3) Contre-indications

Compte tenu de ses propriétés et de son activité sur l'infection par le VHB, les situations suivantes contre-indiquent l'utilisation du TDF/FTC en prophylaxie :

- ✓ Séropositivité pour le VIH et ou sérologie inconnue
- ✓ Présence de symptômes d'infection aiguë par le VIH
- ✓ Clairance de la créatinine < 60mL/min pour l'adulte et < 90mL/min/1,73m<sup>2</sup> pour les adolescents
- ✓ Infection par le VHB et schéma discontinu
- ✓ Allaitement
- ✓ Hypersensibilité

### 4) Schémas de prise

Le schéma d'administration validé par l'AMM est le suivant :

- **Prise continue** : 1 comprimé par jour par voie orale (même posologie que pour le traitement de l'infection par le VIH).

Le traitement est réputé pleinement efficace après 7 jours de prise chez l'homme 21 jours chez la femme (18).

Un schéma alternatif peut être également proposé hors AMM (19):

- **Prise discontinue** dépendant de l'activité sexuelle, réservée aux HSH :

- 2 comprimés entre 2 et 24 heures précédant le premier rapport sexuel
- 1 comprimé toutes les 24 heures (+/- 2h) pendant la période d'activité sexuelle y compris le dernier rapport sexuel
- 1 dernier comprimé 24 heures (+/- 2h) plus tard.

En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel. Les deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale (20).

### 5) Toxicité et effets indésirables

Une bonne tolérance globale a été confirmée par les études cliniques.

Le Truvada® peut entraîner des effets indésirables mineurs de type nausées, diarrhées, douleurs abdominales, céphalées.

La réelle toxicité est essentiellement liée au composant TDF et ses risques d'atteintes rénale et osseuse.

En effet, dans le cadre de l'utilisation du TDF chez les usagers de PrEP, des cas d'augmentation du taux de la créatinine et de baisse de la clairance (21–24) ont été rapportés, particulièrement chez les sujets âgés de plus de 40 ans ou ayant une clairance initiale de la créatinine < 90 mL/min (25,26). Ces variations sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Alors que le TDF peut causer des tubulopathies proximales (dont syndrome de Fanconi) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), ce risque ne s'est pas révélé significatif chez les usagers de PrEP.

Dans une sous-analyse de l'étude Partners PrEP (27) comparant 776 patients recevant TDF-FTC et 773 recevant un placebo, il n'y avait pas de différence dans la fréquence de la dysfonction tubulaire rénale proximale sur 24 mois lorsque les 2 groupes étaient comparés (1,7 % vs 1,3 %, respectivement, p = 0,68).

Le TDF est également connu pour provoquer une ostéopénie, qui n'est généralement pas considérée comme cliniquement significative.

Une étude réalisée au Botswana sur 220 participants (28) a montré que la perte de Densité Minérale Osseuse (DMO) était significativement plus élevée dans le groupe de traitement TDF-FTC que dans le groupe placebo (34-68 (50,0 %) contre 26-79 (32,9 %),  $p = 0,04$ ).

Il y avait une différence faible mais significative dans le pourcentage de variation moyenne de la DMO dans le groupe TDF/FTC vs placebo pour les trois sites étudiés au 30<sup>ème</sup> mois [avant-bras -0,84 % ( $p = 0,01$ ), colonne vertébrale -1,62 % ( $p = 0,0002$ ), hanche -1,51 % ( $p = 0,003$ )].

Cependant, il n'y avait pas de différence dans les taux de fracture et aucun patient n'a développé d'ostéoporose.

Un des risques de la PrEP est la séroconversion sous traitement pouvant être associée à l'apparition de mutations de résistance du VIH en cas d'infection non détectée. L'émergence de résistance chez les cas incidents est néanmoins rare dans les essais cliniques. Les quelques patients concernés avaient une observance sous-optimale de leur PrEP (29).

## 6) Modalités de suivi

Le traitement sera initié par un médecin spécialiste hospitalier (habitué à manipuler les ARV) et/ou exerçant en CeGIDD.

Une première consultation d'information est préalable à toute prescription de la PrEP. Elle comprend notamment :

- la recherche de signes cliniques de primo-infection VIH
- la prescription d'un test de dépistage du VIH ELISA de 4<sup>e</sup> génération combiné antigène/anticorps
- un test de recherche du VHB
- la prescription d'un bilan rénal
- la recherche d'IST, notamment la syphilis, le gonocoque et le chlamydia.

Pour les femmes en âge de procréer, il est impératif de rechercher une grossesse en cours et à défaut, conseiller un moyen de contraception efficace car on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de TDF/FTC au cours de la grossesse.

Examens biologiques	Avant initiation de l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

\*Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement , à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

\*\*Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique.

### Tableau 1 - Modalités pratiques d'initiation et de suivi de la PrEP (ANSM 2018) (14)

Cette première consultation est aussi l'occasion de s'enquérir des motivations du recours à la PrEP et d'insister sur les autres stratégies de réduction des risques ayant fait leur preuve.

La vaccination a également sa place dans la prévention de certaines IST et doit être discutée lors de cette première consultation :

- Vaccin HPV pour les jeunes filles de 11 à 19 ans et les HSH jusqu'à 26 ans.
- Vaccin VHB pour les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, les usagers de drogues intraveineuses entre autres
- Vaccin VHA pour les HSH exposés et non immunisés
- Vaccin méningococcique C conjugué peut être proposée aux HSH et aux autres personnes âgées de 25 ans et plus qui fréquentent les lieux de convivialité ou de rencontre gays.

Un suivi 1 mois après le début du traitement puis tous les 3 mois est ensuite nécessaire.

La PrEP pourra être renouvelée par le médecin généraliste, comme c'est actuellement le cas du traitement de l'infection par le VIH. Une consultation hospitalière annuelle reste cependant recommandée.

## E. Études d'efficacité

Rappelons que la réduction relative du risque d'acquisition du VIH avec le préservatif seul est de 70 % à 80 % selon les populations :

- La réduction proportionnelle de la séroconversion VIH avec l'utilisation du préservatif, est d'environ 80 % chez des couples hétérosexuels séro-discordants (30).
- Parmi les HSH ayant des rapports anaux avec un partenaire masculin séropositif, l'utilisation systématique du préservatif a une efficacité de 70 % mais aucune protection significative n'est retrouvée en cas d'utilisation aléatoire (31).

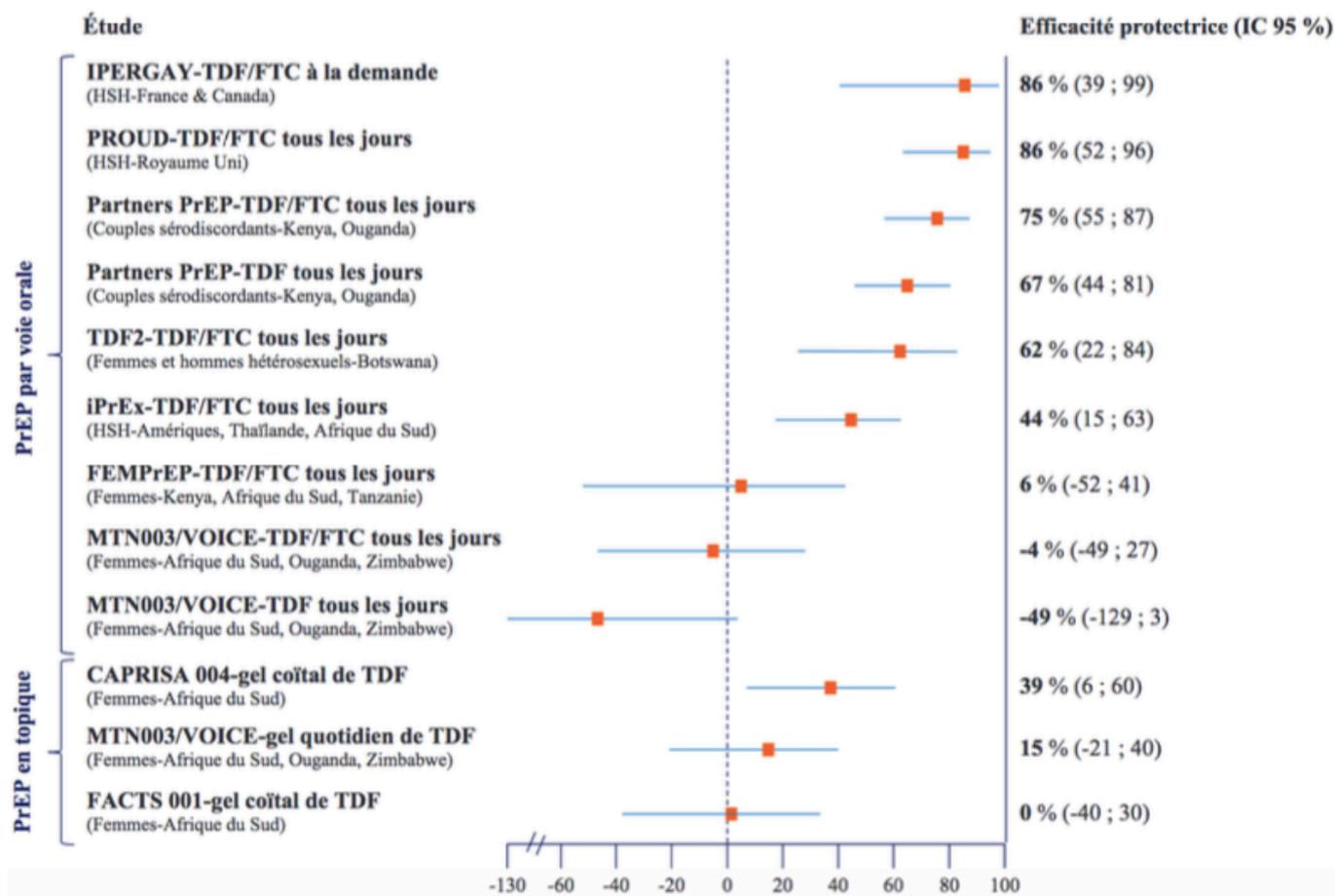
Concernant l'efficacité de la PrEP, l'étude internationale iPrEx (12) comparant en double aveugle l'utilisation quotidienne de l'association TDF/FTC par voie orale à celle d'un placebo chez des HSH ou transgenres séronégatifs en situation de très fort risque d'acquisition du VIH, a montré une réduction relative modérée de 44 % (IC 95 % 15-63,  $p=0,005$ ) de l'incidence du VIH-1.

Une étude multicentrique franco-canadienne IPERGAY (19) retrouve une réduction relative de 86 % (IC 95 % 40-98,  $p=0,002$ ) avec une PrEP à la demande contre placebo au sein d'une population HSH fortement exposée.

De même, dans l'essai anglais multicentrique PROUD (32), la prise de PrEP en continu allège une réduction d'incidence relative du VIH de 86 % (IC 95 % 64-96,  $p=0,0001$ ).

Par contre, les résultats sont décevants chez les femmes hétérosexuelles. L'essai FEM-PrEP (33) a été interrompu en raison de l'absence d'efficacité de la PrEP orale quotidienne sur le taux d'incidence du VIH. Ceci s'explique en partie par une faible observance et un défaut de diffusion du TDF au niveau du tractus génital féminin (15).

Par ailleurs, la PrEP topique donne des résultats discordants. L'essai CAPRISA (34), étudiant l'application de gels vaginaux à base d'1 % de TDF contre placebo avait montré une réduction de risque de 54 % chez les patientes observantes. Mais cet effet protecteur n'a pas été retrouvé dans les essais VOICE (23), stoppé après les résultats intermédiaires, et FACTS (35).



**Figure 3 - Synthèse d'efficacité des essais de PrEP (36)**

D'un point de vue médico-économique, des études montrent le caractère coût-efficace de la PrEP auprès de la population HSH et UDI à risque élevé d'infection par le VIH.

En particulier en France, le rapport coût-efficacité de la PrEP est clairement renforcé chez les HSH à haut risque puisque le ratio par infection évitée chute à 39 970 €. Et le gain par rapport au coût de la prise en charge annuelle d'un cas d'infection à VIH est substantiel (37).

Les récentes données d'expérience en vie réelle montrent une efficacité même supérieure aux essais cliniques (38–40).

L'observance reste néanmoins un élément clef du succès de la stratégie PrEP.

## **II. Infections sexuellement transmissibles (IST) chez les usagers de PrEP**

### **A. Épidémiologie : l'augmentation d'incidence des IST dans la PrEP, fantasme ou réalité ?**

Une préoccupation concernant la PrEP est l'idée de la compensation du risque : les usagers de PrEP peuvent augmenter leurs comportements sexuels à risque et, par conséquent, augmenter la propagation des IST autres que le VIH.

La compensation des risques a souvent été ignorée dans les essais cliniques de grande envergure (8) n'ayant pas permis de mettre en évidence de comportements à risque accru.

Dans chaque bras, les participants recevaient des conseils de réduction des risques et des préservatifs (« counseling »). Aussi, le sérotriage (rapports sexuels avec des partenaires séronégatifs uniquement), et la séroadaptation (« serosorting») (demander aux partenaires sexuels leur statut sérologique) peuvent étayer en partie ce constat (41).

Le design en double-aveugle contre placebo de ces essais, sur des durées courtes, peut contribuer à ce qu'il n'y ait pas été observé de changement comportemental, les individus ne sachant pas s'ils étaient protégés par la PrEP.

Après la levée de l'aveugle des données de l'essai Partners PrEP (42), les chercheurs ont noté une augmentation statistiquement significative des relations sexuelles non protégées apportant ainsi la preuve de comportements à risque accrus, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation des IST.

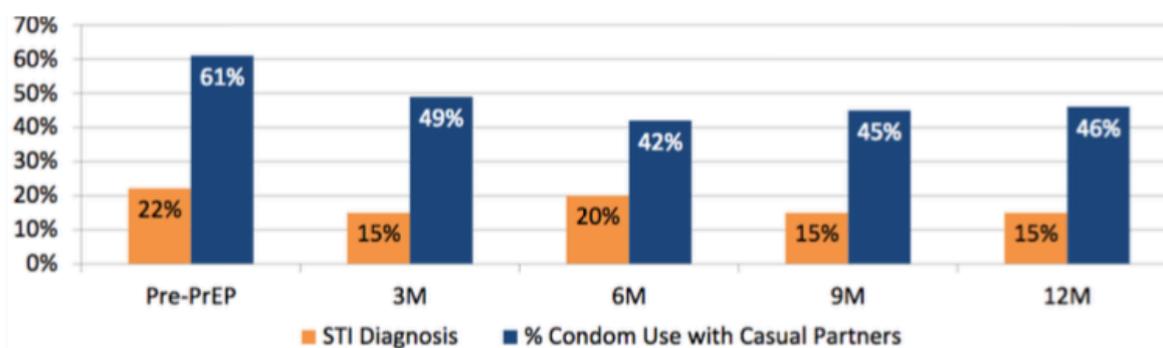
Study	Prevalence	Incidence
Partners PrEP	7%	5%
CDC TDF2	17.5%	17%
FEM-PrEP	29.9%	21.7%
iPrEX	13%**	33%
IPERGAY	25.5%	49.1%
PROUD	64%***	57% vs 50%

\* trichomoniasis, gonorrhoea, syphilis or chlamydial infection \*\*only for syphilis  
 \*\*\* in past 6 months

**Tableau 2 - Prévalence et incidence des IST dans les essais de PrEP (36)**

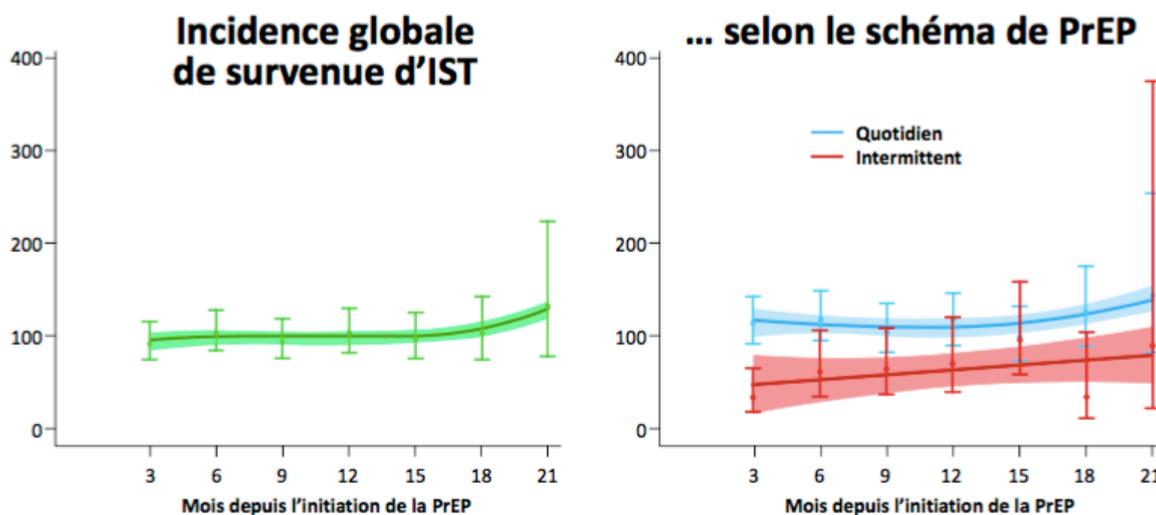
Certaines études ouvertes ne montrent pas d'augmentation d'incidence des IST sous PrEP.

Dans cette cohorte new-yorkaise (43), les auteurs ont observé une légère diminution de l'usage du préservatif mais pas d'augmentation du nombre d'IST bactériennes diagnostiquées au cours du suivi.



**Figure 4 - Pourcentage d'IST diagnostiquées et d'usage de préservatifs avec un partenaire occasionnel au cours du suivi sous PrEP, essai SPARK, New York (43)**

Même constat dans la cohorte hollandaise du « Amsterdam PrEP demonstration project » (44). Par contre, les auteurs trouvent qu'en PrEP quotidienne, l'incidence d'IST a tendance à être plus élevée qu'en PrEP intermittente, suggérant des comportements sexuels différents.



**Figure 5 - Incidence globale de survenue des IST (n =372) et selon le schéma de PrEP, Amsterdam (44)**

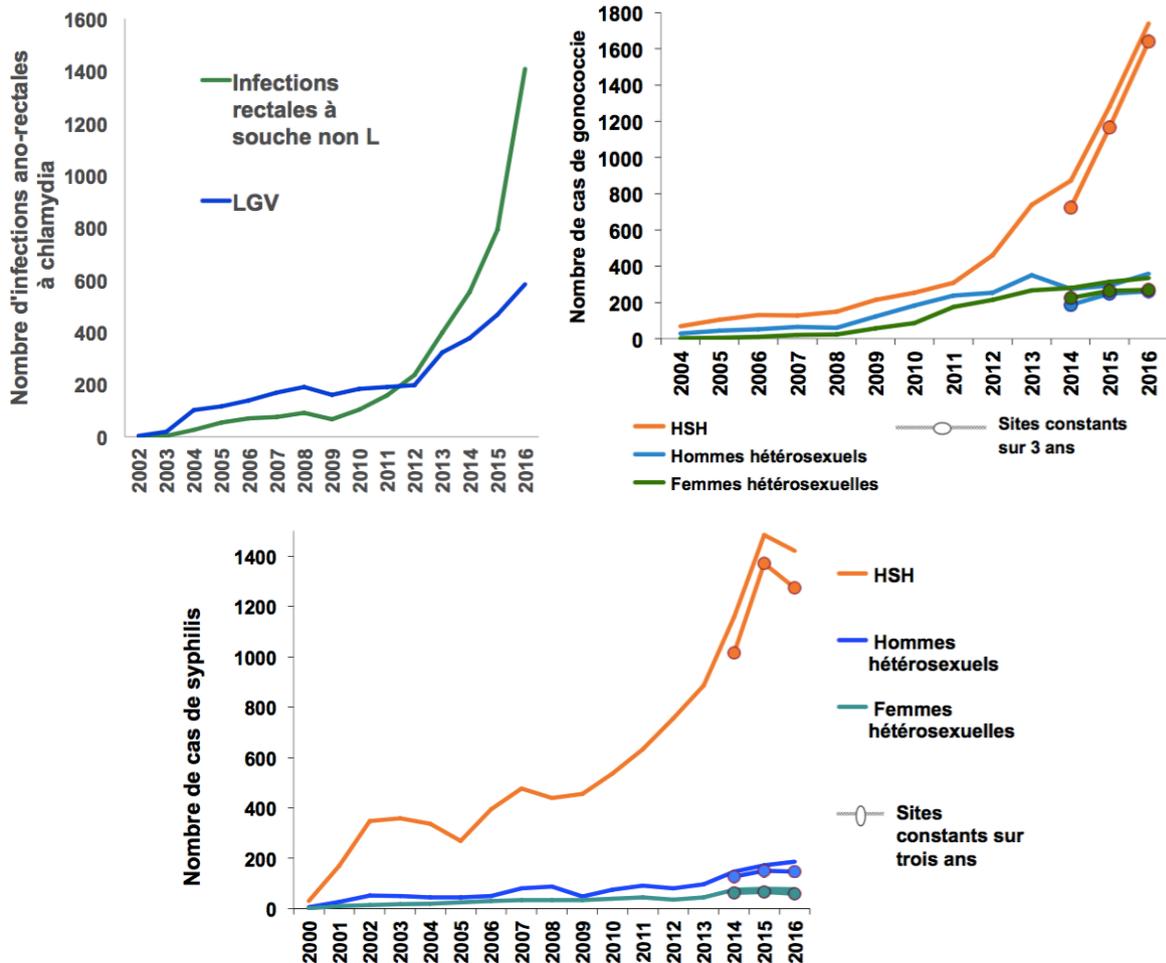
L'augmentation du nombre de partenaires, l'âge jeune (< 25 ans), un nombre de partenaires à l'inclusion supérieur à 5 et les antécédents d'IST dans les 6 mois sont des facteurs de risque de survenue des IST sous PrEP.

Predicting Factors of STIs	aOR	95% CI	p
Age < 25 years old	3.67	1.11-12.25	< 0.05
> 5 casual partners at BL	2.80	1.43-5.50	< 0.01
STIs in 6 months pre-PrEP	2.22	1.07-4.59	<0.05
Increase in Nb casual partners	2.16	1.07-4.38	< 0.05

**Tableau 3 - Facteurs associés à la survenue d'IST dans les 12 mois après l'initiation de la PrEP (n =261), essai SPARK, New York (43)**

En France, comme aux États Unis, l'augmentation d'incidence des IST est antérieure à l'arrivée de la PrEP.

Un regain des principales IST a été observé dès 2013, chez les HSH en France (1). Entre 2014 et 2016, on a noté une augmentation de 127 % des cas de gonococcies dans cette population.



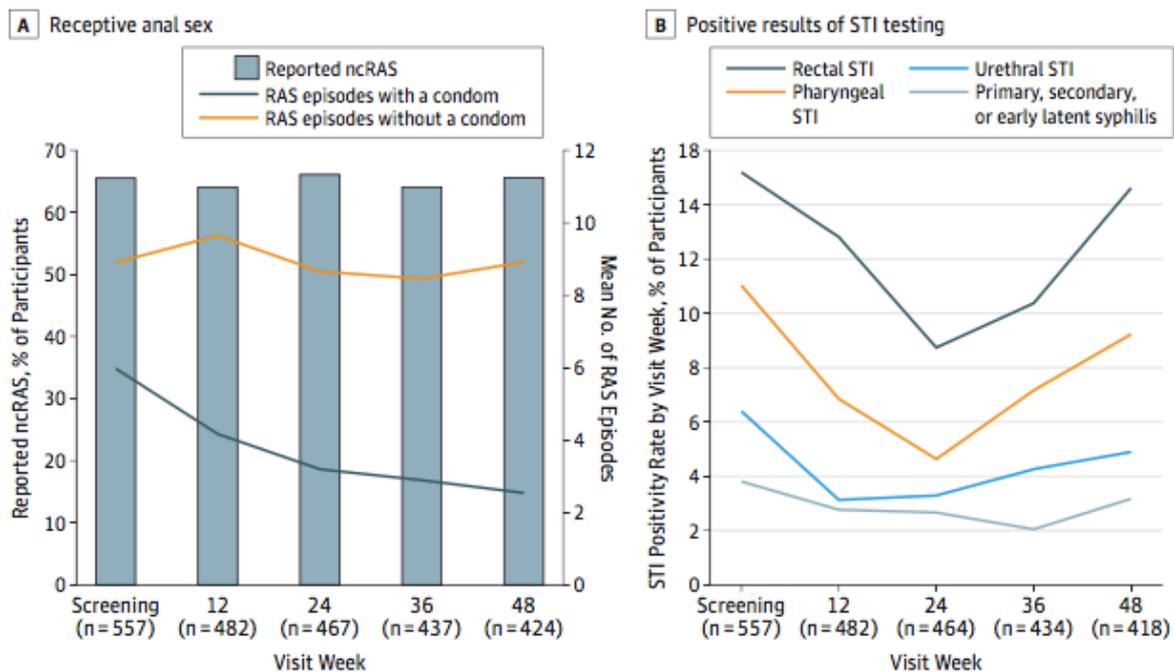
**Figure 6 - Évolution du nombre de lymphogranulomatoses (LGV) et de rectites à souche non L (CNR *Chlamydia*), de gonococcies et de syphilis précoces (Réseau RésIST), en France entre 2004 et 2016 (1).**

Une des explications à ce phénomène est une augmentation des relations sexuelles anales sans préservatif entre les HSH, relevée de 2005 à 2014 aux États Unis (45), indépendamment de la PrEP.

Via une modélisation mathématique, une équipe américaine a imaginé que 42 % des infections à *N. gonorrhoeae* et 40 % des infections à *C. trachomatis* seraient évitées grâce la PrEP au cours de la prochaine décennie si les recommandations de la CDC (46) étaient respectées. Ils estiment que les IST ont diminué parce que le dépistage des IST liées à la PrEP a entraîné une augmentation absolue respectivement de 17 % et 16 % du traitement des IST asymptomatiques et rectales (47).

Cependant, de nouvelles données issues d'applications de la PrEP en vie réelle suggèrent qu'un comportement à risque accru peut en effet expliquer la recrudescence des IST dans la population suivie pour PrEP (42).

C'est le cas, dans cette cohorte de 557 usagers de PrEP à San Francisco (USA). Après une diminution initiale jusqu'à la semaine 24, l'incidence des IST augmente, de façon plus marquée sur les sites rectaux et pharyngés ( $p < 0,05$ ) (9).



**Figure 7 - Évolution des comportements sexuels à risque et des IST au cours du suivi de la PrEP (9)**

Il faut cependant garder à l'esprit un potentiel biais d'information lié au caractère déclaratif des données concernant les comportements sexuels à risque. Le diagnostic des IST repose quant à lui sur des critères biologiques.

Le nombre faible de personnes sous PrEP, par rapport au nombre d'éligibles, ne permet pas d'attribuer à la PrEP l'augmentation d'incidence des IST.

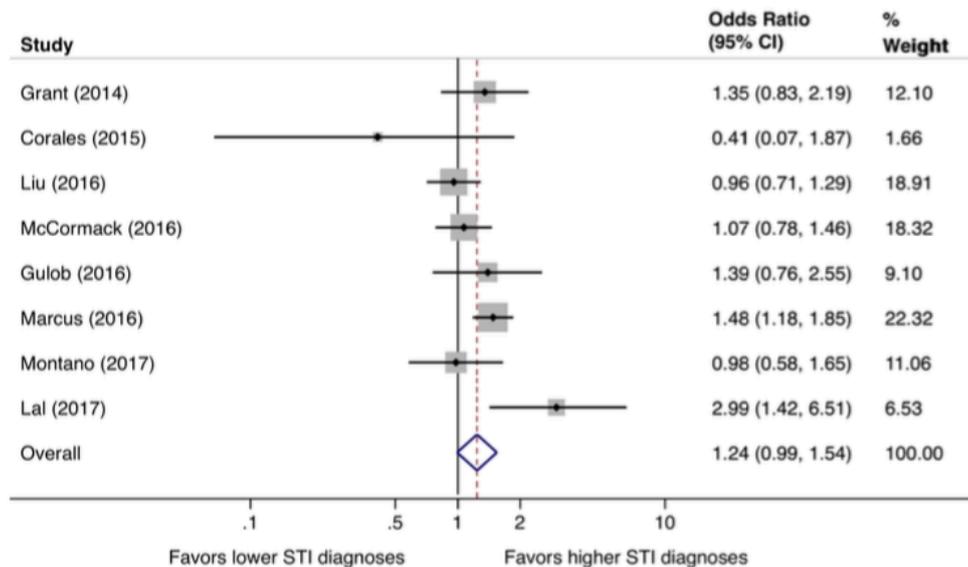
De plus, les HSH inclus dans les programmes de PrEP sont ceux qui courent un risque plus élevé de contracter une IST (48,49).

D'après la première méta-analyse résumant les taux d'incidence d'IST chez les HSH (50), ceux utilisant la PrEP étaient 25,3 fois plus susceptibles de contracter une infection à *N. gonorrhoeae*, 11,2 fois plus une infection à *C. trachomatis* et 44,6 fois plus une syphilis que les HSH sans PrEP. Toute proportion gardée néanmoins, puisque les résultats n'ont pas été ajustés sur les autres facteurs de risque potentiels d'IST (48).

Sexually transmitted infections	MSM using PrEP			MSM not using PrEP			Incidence rate ratio, 95% CI	P value
	Incidence per 100 person-years, 95% CI	Number of studies	Total person-years followed	Incidence per 100 person-years, 95% CI	Number of studies	Total person-years followed		
Any <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection	37.5 (24.3, 50.7)	4	1561	4.2 (2.7, 5.7)	5	43 294	25.3 (22.6, 28.4)	<0.001 or <0.001
Any <i>Chlamydia trachomatis</i> infection	38.0 (20.3, 55.7)	4	1561	6.6 (3.8, 9.4)	6	54 703	11.2 (10.2, 12.3)	<0.001 or <0.001
Syphilis	14.5 (3.8, 25.2)	5	4887	0.9 (0.6, 1.3)	11	50 957	44.6 (39.1, 51.1)	<0.001 or <0.001

**Tableau 4 - Méta-analyse des études d'incidence des IST chez les HSH usagers de PrEP versus les autres HSH (50)**

De même, dans une revue de 17 études ouvertes (51), l'utilisation de la PrEP a été associée à un diagnostic accru des IST chez les HSH (OR = 1,24; IC 95 % 0,99-1,54, p = 0,059) avec notamment une augmentation significative de la chlamydie rectale (OR = 1,59 ; IC 95 % 1,19-2,13, p = 0,002).



**Figure 8 - Méta-analyse de 8 essais de PrEP : effet de la PrEP sur l'incidence des IST (51)**

Du fait d'une sécrétion rectale du virus, il existe un risque de transmission sexuelle connue du VHC chez les HSH (52). Pour les HSH usagers de PrEP, les taux d'incidence du VHC sont similaires à ceux observés chez les HSH VIH+ (53) par le biais de conduites à risque partagées.

Un autre facteur vient s'ajouter à la recrudescence des IST chez les HSH : la consommation de produits psychoactifs en contexte sexuel (« chemsex »). L'usage par injection (« slam ») participe notamment au maintien de la dynamique de l'épidémie de VIH et à l'augmentation des infections par le VHC dans la population HSH.

Le chemsex est associé à un comportement à risque accru, tel que les relations sexuelles non protégées, en groupe ou monnayées contre de l'argent ou des drogues. Par conséquent, il peut contribuer à une augmentation des IST (54).

Pour exemple, parmi une cohorte française de 313 individus suivis dans le cadre d'une PrEP, 134 (43 %) se déclaraient amateurs de chemsex et 12 (4 %) déclaraient pratiquer le slam. Dans cette même étude (55), 50 % des chemsexuels sont porteurs d'IST versus 33 % des non chemsexuels ( $p < 0,001$ ).

D'après une étude japonaise (56), la consommation de drogues récréatives constitue un facteur de risque indépendant d'acquisition du VHC chez les HSH séropositifs (HR = 3,006; IC 95 % 1,092 à 8,275,  $p = 0,033$ ). Parmi les cas incidents de VHC, 19 % ont été identifiés comme étant imputables à la consommation de drogues injectables.

Des auteurs anglais (57) ont signalé que la consommation de méthamphétamine au cours des 12 derniers mois était significativement associée au diagnostic du VHC chez les HSH (OR = 13,7; IC 95 % 4,3-43,5).

### B. Recommandations de dépistage

La PrEP s'articule fondamentalement avec le dépistage du VIH, afin de ne proposer la PrEP qu'à des personnes non-infectées par le VIH, et de l'interrompre si une contamination survient (58).

Couplé à celui du VIH, le dépistage régulier des IST reste indispensable dans une approche globale de santé sexuelle.

Un diagnostic précoce des IST bactériennes chez les patients et leurs partenaires, suivi d'un traitement antibiotique conforme aux recommandations, est indispensable pour interrompre leur transmission, dans un contexte où le préservatif n'est pas systématiquement utilisé (5).

D'autant plus que les IST bactériennes sont reconnus comme facteurs de susceptibilité au VIH du fait de l'inflammation locale ou d'éventuelles ulcérations qu'elles causent (59). Par exemple, une cohorte rétrospective de HSH (60) a démontré un risque 8 fois plus élevé de séroconversion du VIH chez les patients aux antécédents d'ano-rectite à *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* dans les deux dernières années.

Bien qu'à l'heure actuelle, il n'y ait pas de consensus international pour le dépistage des IST chez les usagers de PrEP, le groupe d'Experts français (15) recommande :

- Sérologies VIH et VHC au minimum tous les 3 mois (ARN VHC si sérologie positive)
- Dépistage de la syphilis au moins 1 fois par an
- Dépistage de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* par prélèvement urinaire, anal et pharyngé tous les 3 mois
- Sérologies VHB et VHA à l'inclusion

Malgré l'absence de recommandations spécifiques vis-à-vis de *M. genitalium* dans la PrEP, les usagers de PrEP répondent aux critères européens de dépistage de *M. genitalium* (61). Selon les dernières recommandations britanniques (62), le dépistage n'est pas justifié chez les sujets asymptomatiques.

Une majorité des IST est diagnostiquée à un stade asymptomatique grâce au dépistage systématique multi-sites (4).

Le dépistage multi-sites améliore la sensibilité du diagnostic des infections à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* chez les HSH puisqu'il permet de diagnostiquer jusqu'à 4 fois plus d'infections (63).

Si *N. gonorrhoeae* est pris pour exemple, la prévalence de l'infection passe de 3 % (en considérant seulement le résultat du prélèvement urinaire) à 11 % quand on prend en compte tous les sites de prélèvement.

Pour les 3/4 des infections à *C. trachomatis* ou à *N. gonorrhoeae* diagnostiquées, le prélèvement urinaire était négatif. Ainsi, la combinaison prélèvement anal + pharyngé est la plus sensible pour la détection d'infections à *N. gonorrhoeae* (64). L'infection à *N. gonorrhoeae* génitale est très souvent symptomatique.

### III. Gonocoque

#### A. Microbiologie

*Neisseria gonorrhoeae* ou gonocoque est une  $\beta$ -protéobactérie de la famille des *Neisseriaceae* décrite par Albert Neisser en 1879.

C'est un cocci à Gram négatif en diplocoque ou « grain de café », aérobic strict, oxydase-positif.

Le gonocoque est un pathogène strict de l'Homme, transmissible par contact direct, essentiellement lors de rapports sexuels.

Il possède une plasticité génétique le rendant sensible aux mutations, transformations, recombinaisons. Ainsi, le gonocoque a la particularité d'acquérir très rapidement différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.

#### B. Manifestations cliniques

Après une période d'incubation de 2 à 7 jours, la symptomatologie est le plus souvent bruyante chez l'homme, sous forme d'urétrite aiguë. D'apparition brutale, elle se manifeste habituellement par un écoulement urétral purulent et des signes fonctionnels urinaires (dysurie, brûlures mictionnelles) (65).

Chez la femme, l'infection à *N. gonorrhoeae* passe le plus souvent inaperçue. Lorsqu'elle est symptomatique, on peut retrouver une cervico-vaginite avec leucorrhées purulentes voire une urétrite.

L'anorectite à *N. gonorrhoeae* peut être totalement asymptomatique ou entraîner un prurit anal, un écoulement rectal purulent, un syndrome rectal, des diarrhées ou des saignements ano-rectaux.

L'atteinte oro-pharyngée est le plus souvent totalement asymptomatique ou peut se traduire par une pharyngite ou une angine spontanément résolutive.

Les gonococcies non traitées peuvent évoluer vers des formes compliquées loco-régionales. Par exemple, chez l'homme, vers une prostatite ou une orchio-épididymite, et chez la femme, vers une salpingite ou une endométrite avec un risque d'algies pelviennes chroniques, de grossesse extra-utérine et de stérilité tubaire.

Une conjonctivite gonococcique peut résulter d'une auto-inoculation par manu-portage ou d'une contamination du nouveau-né au moment de l'accouchement par voie basse.

Bien que rare, la dissémination hématogène de *N. gonorrhoeae* est possible en l'absence de traitement : arthrite, dermatite, endocardite, méningite, jusqu'à la gonococcie disséminée (66).

Enfin, comme dit plus haut (59,60), l'absence ou l'échec de traitement d'une infection à *N. gonorrhoeae* augmente significativement le risque de transmission et d'acquisition du VIH.

### C. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic direct nécessite des prélèvements plus ou moins invasifs, en fonction de la symptomatologie, de la localisation et des techniques utilisées :

- Prélèvement du pus urétral si présence d'un écoulement (pour examen direct), à défaut écouvillonnage endo-urétral
- Recueil des urines de 1<sup>er</sup> jet (pour les Techniques d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) uniquement)
- Écouvillonnage anal, pharyngé, vaginal, endocervical
- Prélèvements sanguins (hémocultures), articulaire ou viscéral dans les formes disséminées.

L'examen direct en microscopie d'un frottis coloré au Gram n'a d'intérêt que pour le diagnostic présomptif rapide d'urétrite à *N. gonorrhoeae* chez l'homme.

#### 1) Culture

*N. gonorrhoeae* étant très sensible à la dessiccation, l'écouvillon prélevé doit donc être transporté dans un milieu adapté à la culture : 2SP (saccharose-phosphate) ou UTM (Universal Transport Medium).

L'écouvillon est ensemencé sur un milieu riche : gélose VCAT (Vancomycine, Colimycine, Amphotéricine B, Triméthoprime) et gélose sans inhibiteurs, avant d'être incubé sous CO<sub>2</sub> à 37°C. Poussent des petites colonies grises à bords plus ou moins réguliers.

Les recommandations françaises et internationales positionnent la culture comme méthode de référence pour le diagnostic d'infection à *N. gonorrhoeae*.

C'est le seul test diagnostique qui permette d'étudier la sensibilité aux antibiotiques.

Dès l'isolement, un test chromogénique rapide à la nitrocéfine est réalisé à la recherche d'une  $\beta$ -lactamase.

L'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) et le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) recommande en 2017 de tester 7 antibiotiques (Tableau 5) :

- Pénicilline G
- Ceftriaxone
- Céfixime
- Spectinomycine (actuellement indisponible en thérapeutique)
- Tétracycline
- Acide nalidixique
- Ciprofloxacine ou ofloxacine

De façon complémentaire, peuvent être testés l'azithromycine et le chloramphénicol.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque ( $\mu$ g)	Diamètres critiques (mm)		Remarques
	S $\leq$	R >		S $\geq$	R <	
Pénicilline G	0,06	1	-	-	-	La production de $\beta$ -lactamase doit être détectée par une technique chromogénique dès l'isolement. Elle confère la résistance à la pénicilline G, aux amino-, carboxy- et uréido-pénicillines. L'activité de ces $\beta$ -lactamines est restaurée lors de l'association avec un inhibiteur de $\beta$ -lactamase. La détection d'une sensibilité diminuée aux pénicillines sera effectuée en routine par détermination de la CMI de la pénicilline G sur gélose chocolat PolyViteX® ; si la méthode E-test® est utilisée, ensemencer par écouvillonnage. Pour les souches ne produisant pas de $\beta$ -lactamase, la sensibilité aux amino-, carboxy et uréido-pénicillines peut être déduite de la sensibilité à la pénicilline déterminée par mesure des CMI. La diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3ème génération est mieux détectée avec le céfixime.
Amoxicilline	0,25	2	-	-	-	
Ceftriaxone	0,12	-				
Céfixime	0,12	-				
Spectinomycine	64	64	100	20	20	
Chloramphénicol	4	16				
Tétracycline	0,5	1	30 UI	-	19	Interprétation valable pour la doxycycline et la minocycline. Un diamètre < 19 mm fait suspecter une résistance due à la présence du gène <i>tetM</i> qui concerne également la minocycline.
Minocycline	0,5	1		-	19	
Azithromycine	0,25	0,5		-	-	
Acide nalidixique	-	-	30	-	25	La détection d'une sensibilité diminuée ou d'une résistance aux fluoroquinolones est effectuée à l'aide d'un disque d'acide nalidixique (30 $\mu$ g). Si le diamètre est inférieur à 25 mm, mesurer les CMI de l'ofloxacine ou de la ciprofloxacine.
Ofloxacine	0,12	0,25	-	-	-	
Ciprofloxacine	0,03	0,06	-	-	-	

**Tableau 5 - Concentrations critiques pour l'interprétation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) et des diamètres critiques des zones d'inhibition pour *N. gonorrhoeae* (EUCAST/CA-SFM 2017) (67)**

Les avantages de la culture, outre son faible coût, sont sa sensibilité de 80-86 %, sa spécificité proche de 100 % pour les échantillons génitaux (68,69).

Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'obéir à des procédures strictes de collecte, de transport, de stockage et d'isolement des échantillons, la difficulté de mettre en évidence *N. gonorrhoeae* dans les prélèvements extra-génitaux, et un délai de rendu des résultats de 4 à 5 jours.

Pour les localisations extra-génitales chez les HSH, la sensibilité de la culture est faible, de l'ordre de 41 % pour les prélèvements rectaux, 43 % pour les prélèvements pharyngés (70).

## 2) Techniques d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN)

Les techniques d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) référencées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (71) pour le diagnostic de *N. gonorrhoeae* sont :

- la Polymerase Chain Reaction (PCR)
- la Transcription-Mediated Amplification (TMA)
- la Strand Displacement Amplification (SDA)

Ils font appel à des plateformes automatisées à haut débit permettant le dépistage en duplex *C. trachomatis/N. gonorrhoeae* ou triplex *C. trachomatis /N. gonorrhoeae/M. genitalium* et *C. trachomatis/N. gonorrhoeae/Trichomonas vaginalis* et un rendu des résultats dans un délai de 24 à 48h.

Ils ont toute leur place dans le dépistage. Forts d'une sensibilité et d'une spécificité avoisinant respectivement les 90 % et 97 % (72), ils sont particulièrement pertinents dans les cas asymptomatiques ou extra-génitaux où la culture est prise en défaut (73).

Ils ont l'avantage d'être plus sensibles (70) et plus rapides que la culture et de permettre la détection simultanée d'autres IST. Aussi, le milieu de transport pour les TAAN, d'ailleurs inadapté à la culture, est stable pendant plusieurs jours. Ils sont désormais remboursés, au même titre que les TAAN de *C. trachomatis* (74).

La principale limite des TAAN est son risque de faux positifs par contamination, défaut d'amplification génique mais surtout via des réactions croisées avec les *Neisseria* commensales présentes notamment au niveau des sites extra-génitaux. Ce risque est désormais diminué car les TAAN contiennent deux cibles de *N. gonorrhoeae*, permettant d'augmenter grandement la spécificité (75).

Il est impossible à ce jour d'étudier la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques avec les TAAN en pratique courante.

En France, ces dernières années, la prescription de culture seule est progressivement supplantée par celle de TAAN-*N. gonorrhoeae* (Figure 9).

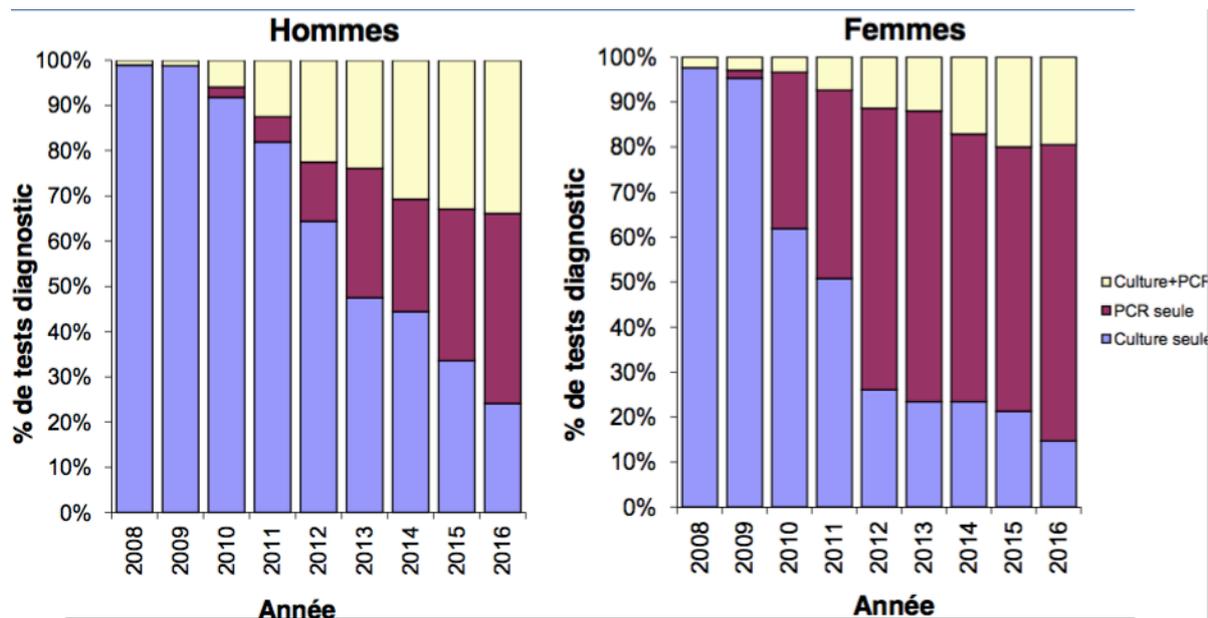


Figure 9 - Gonococcies : progression de la prescription des PCR entre 2008 et 2016 (Santé Publique France, Rénago)

#### D. Résistances aux antibiotiques

##### 1) Mécanismes de résistance acquise

###### a) $\beta$ -lactamines

###### ✓ Pénicillines

- Résistance acquise plasmidique à la pénicilline (PPNG) :
  - $\beta$ -lactamase de classe A TEM-1 (76) conférant une résistance de haut niveau. L'activité de cette  $\beta$ -lactamase est restaurée lors d'une association avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (ex : acide clavulanique)
- Résistance chromosomique via multiples mécanismes souvent associés, entraînant une résistance de bas niveau :
  - Modification des Protéines liant les Pénicillines (PLP)
    - Gène mosaïque *penA* (par transformation entre *N. gonorrhoeae* et autres espèces (77)) => modification de la PLP2
    - Mutations dans le gène *ponA* => modification de la PLP1 (78)

- Imperméabilité ou augmentation de l'efflux
  - Hyper-expression du système d'efflux MtrCDE par mutations dans le gène du répresseur du système d'efflux MtrR (78,79)
  - Altération de la sécrétine PilQ par mutation dans le gène *pilQ* (80)
  - Mutations dans le gène *penB* => changement conformationnel de la porine PIB (81)

Concentrations critiques pour la pénicilline G

**Sensible (S) : CMI  $\leq$  0,06 mg/L**

**Intermédiaire (I) : 0,06 < CMI  $\leq$  1 mg/L**

**Résistant (R) : CMI > 1 mg/L**

✓ C3G orale (céfixime) et injectable (ceftriaxone)

- Modification des Protéines liant les Pénicillines (PLP)
 

*N. gonorrhoeae* acquiert des fragments d'ADN provenant de *Neisseria* commensales par transfert horizontal entraînant une recombinaison du gène *penA* qui code pour la PLP2 (82). Sont alors obtenues des PLP mosaïques à l'origine d'une augmentation des CMI au céfixime et à la ceftriaxone de *N. gonorrhoeae* (79,83). Jusqu'à 60 mutations ont été observées dans le gène *penA* codant pour la PLP2 (84).
- Augmentation d'activité de la pompe à efflux MtrCDE par diminution de production ou mutation du répresseur MTR.
- Diminution de la perméabilité aux C3G par mutation de la porine PIA ou PIB (77).

Il n'existe pas de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) chez *N. gonorrhoeae*.

Concentrations critiques pour les C3G

**Sensible : CMI  $\leq$  0,125 mg/L**

**Résistant : CMI > 0,125 mg/L**

Au-delà de ces critères, une valeur d'ECOFF (Epidemiological Cut-off value) a été fixée pour la ceftriaxone : pour des CMI  $\leq$  0,032 mg/L les souches de *N. gonorrhoeae* sont considérées comme sauvages mais des CMI > 0,032 mg/L font suspecter des souches de sensibilité diminuée et constitue un critère de vigilance (85).

## b) Macrolides

- Modification de la cible ARNr 23S (domaine V) (86)
  - Mutation du gène *rrl*
  - Méthylation de la cible (gène *erm*)
- Efflux de l'antibiotique (87)
  - Hyper-expression de pompe d'efflux MtrCDE
  - Hyper-expression de pompe d'efflux MacA-MacB
  - Acquisition d'une pompe d'efflux MFS (*mefA*)

### Concentrations critiques pour l'azithromycine

**Sensible : CMI  $\leq$  0,25 mg/L**

**Intermédiaire : 0,25 < CMI  $\leq$  0,5 mg/L**

**Résistant : CMI > 0,5 mg/L**

## c) Quinolones

- Mutation de la cible, sous-unité A de l'ADN gyrase (*gyrA*)
- Mutation de la cible, topoisomérase IV (*parC*) (88)

### Concentrations critiques pour la ciprofloxacine

**Sensible : CMI  $\leq$  0,03 mg/L**

**Intermédiaire : 0,03 < CMI  $\leq$  0,06 mg/L**

**Résistant : CMI > 0,06 mg/L**

## d) Cyclines

- Résistance acquise plasmidique conférant un haut niveau de résistance aux cyclines (CMI  $\geq$  16 mg/L)
  - Modification enzymatique : production de la protéine *tetM* (89) protectrice du ribosome. Le plasmide conjugatif portant *tetM* porte aussi la résistance aux  $\beta$ -lactamines expliquant la résistance associée de ces deux classes d'antibiotiques.
- Résistance chromosomique (bas niveau) :
  - Mutation de la protéine S10 (gène *rspJ*) (90).
  - Modification du système d'efflux et de perméabilité (91).

### Diamètre critique pour les tétracyclines

**Résistant : diamètre < 19 mm**

**CMI > 1 mg/L**

### e) Aminosides

*N. gonorrhoeae* peut devenir résistante à la spectinomycine par mutation ou polymorphisme nucléotidique de la protéine ribosomale S5 perturbant la liaison avec sa cible, l'ARNr 16S (92).

Aucune résistance à la gentamicine n'a été décrite.

Diamètre critique pour la spectinomycine

**Sensible : diamètre  $\geq$  20 mm**

**Résistant : diamètre  $<$  20 mm**

Enfin, voici deux notions fondamentales, avant d'aborder l'épidémiologie de la résistance :

- Une souche est dite multi-résistante (MDR) si elle est résistante en même temps à la pénicilline, la tétracycline, la ciprofloxacine et au céfixime.
- On parle de souche ultra-résistante (XDR) quand la ceftriaxone est en plus touchée.

## 2) Épidémiologie de la résistance

### a) Dans le monde

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place en 1992 le Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (WHO GASP) afin de détecter l'émergence de résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques et d'optimiser les recommandations thérapeutiques.

Les premières souches XDR de *N. gonorrhoeae* avec une résistance à la ceftriaxone (isolat H041) ont été identifiées au Japon (93), puis en France (84) et en Espagne (94) (souche F89) avant de connaître une diffusion mondiale. De manière inquiétante, ces souches XDR ont toutes été identifiées dans des populations transmettant des fréquences élevées, à savoir des PDS ou des HSH.

Les données du GASP pour la période allant de 2009 à 2014 indiquent une résistance généralisée à la ciprofloxacine (97 % des pays avaient découvert des souches

résistantes à cet antibiotique sur cette période) ; une résistance croissante à l'azithromycine (81 %) ; et l'apparition d'une résistance au traitement actuel de dernier recours : les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), à savoir le céfixime (voie orale) ou la ceftriaxone (injectable) (66 %) (Tableau 6).

Resistance of gonococcal isolates to antimicrobials	WHO regions							Countries (%) reporting resistance/ decreased susceptibility
	Africa	Americas	Eastern Mediterranean	Europe	Southeast Asia	Western Pacific	Total	
<b>ESCs</b>								
Countries reporting	9	16	3	27	6	16	77	
≥5% resistance <sup>a</sup>	1	0	0	15	4	6	26	51 (66%)
<5% resistance	2	6	0	8	1	8	25	
Full susceptibility	6	10	3	4	1	2	26	
<b>Azithromycin</b>								
Countries reporting	3	7	1	26	6	15	58	
≥5% resistance <sup>a</sup>	3	2	0	21	1	2	29	47 (81%)
<5% resistance	0	4	0	3	4	7	18	
Full susceptibility	0	1	1	2	1	6	11	
<b>Ciprofloxacin</b>								
Countries reporting	8	16	1	26	6	15	72	
>90% resistance <sup>b</sup>	0	1	1	3	4	5	14	70 (97%)
≥5% resistance <sup>a</sup>	6	14	0	23	2	7	52	
<5% resistance	0	1	0	0	0	3	4	
Full susceptibility	2	0	0	0	0	0	2	

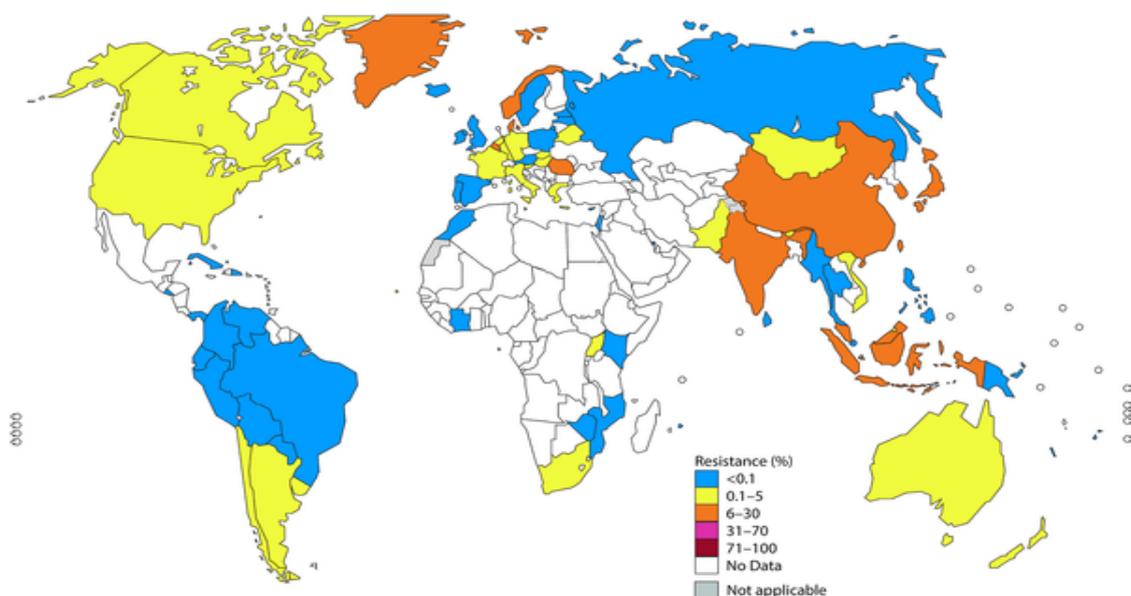
<sup>a</sup> Resistance level at which WHO recommends that the use of an antimicrobial in empiric treatment is discontinued.

<sup>b</sup> An arbitrary resistance level was included to show that the resistance levels to ciprofloxacin are extremely high in many parts of the world, particularly in the WHO Southeast Asian Region and Western Pacific Region.

ESC, Extended-spectrum cephalosporins; WHO, World Health Organization

**Tableau 6 - Nombre de pays rapportant des souches de *N. gonorrhoeae* de sensibilité diminuée ou résistantes aux C3G (céfixime et/ou ceftriaxone), résistantes à l'azithromycine et à la ciprofloxacine en 2009-2014 (95)**

Les taux de résistance aux C3G les plus importants sont signalés en Asie (Figure 10).



**Figure 10 - Pourcentage d'isolats de *N. gonorrhoeae* de sensibilité diminuée ou résistants au céfixime et/ou à la ceftriaxone, 2009-2014 (95)**

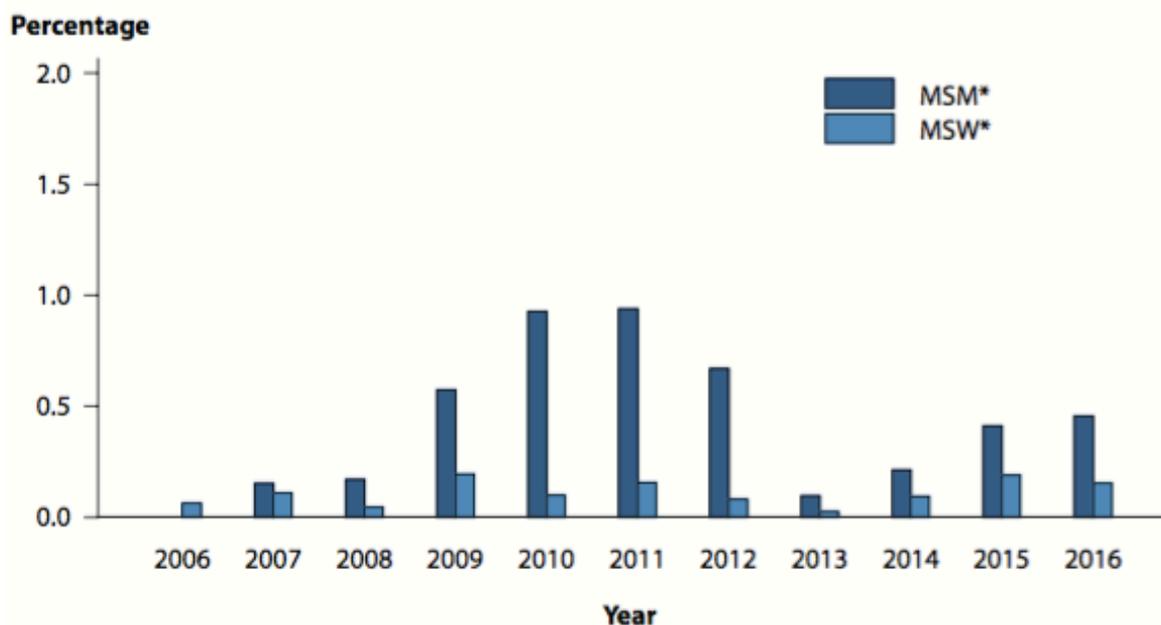
### b) Aux États-Unis

Le réseau de surveillance américain (Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)) a étudié en 2016, 5 256 souches de *N. gonorrhoeae* à travers 27 états.

La sensibilité réduite aux macrolides et aux C3G a plutôt augmenté, mais elle est encore relativement rare dans la population générale aux États-Unis en 2016 :

- 0,3 % pour la ceftriaxone (CMI  $\geq$  0,125 mg/L)
- 0,3 % pour le céfixime (CMI  $\geq$  0,25 mg/L)
- 3,6 % pour l'azithromycine (CMI  $\geq$  2 mg/L)
- 26,8 % pour la ciprofloxacine (CMI  $\geq$  1 mg/L)

Notons que la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux C3G est globalement deux fois plus élevée chez les HSH (Figure 11).



\* MSM = Gay, bisexual, and other men who have sex with men (collectively referred to as MSM);  
MSW = Men who have sex with women only.

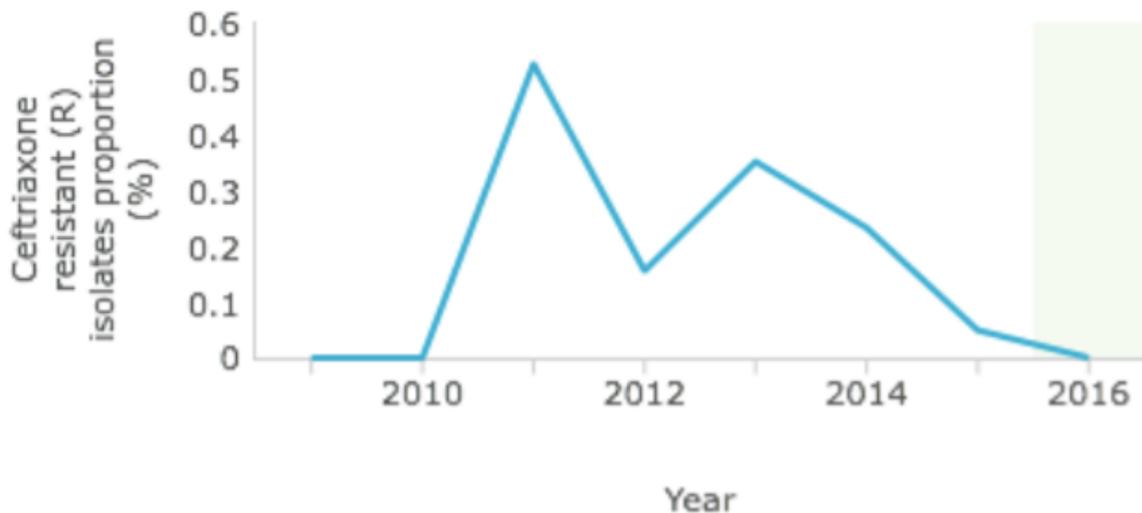
**Figure 11 - Pourcentage de prélèvements génitaux de *N. gonorrhoeae* avec une CMI à la ceftriaxone  $\geq$  0,125 mg/L en fonction de l'orientation sexuelle (GISP 2006-2016) (96)**

### c) En Europe

Depuis 2011, le réseau sentinelle European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) assure la surveillance des résistances de *N. gonorrhoeae* en Europe.

En 2016, parmi les 2 658 souches recueillies dans 24 pays européens participants, les pourcentages de résistances sont de :

- 0 % pour la ceftriaxone (CMI > 0,25 mg/L) (Figure 12)
- 2,1 % pour le céfixime (CMI > 0,25 mg/L)
- 7,5 % pour l'azithromycine (CMI > 0,5 mg/L)
- 46,6 % pour la ciprofloxacine (CMI > 1 mg/L)



**Figure 12 - Évolution de la proportion de souches résistantes à la ceftriaxone, entre 2010 et 2016 (Euro-GASP) (97)**

#### d) En France

En France, la surveillance épidémiologique des gonococcies repose sur deux réseaux sentinelles volontaires, l'un de laboratoires de microbiologie, le Réseau national des gonocoques (Rénago), l'autre de cliniciens (RésIST).

Instauré en 1986, Rénago a pour objectifs d'étudier les tendances évolutives de l'infection à gonocoque en France et la sensibilité aux antibiotiques des souches de *N. gonorrhoeae*.

Chaque souche isolée est envoyée au Centre National de Référence (CNR) des gonocoques (groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, à Paris)

Voici l'épidémiologie de la résistance établie par le CNR sur les 1 040 souches testées en 2016 :

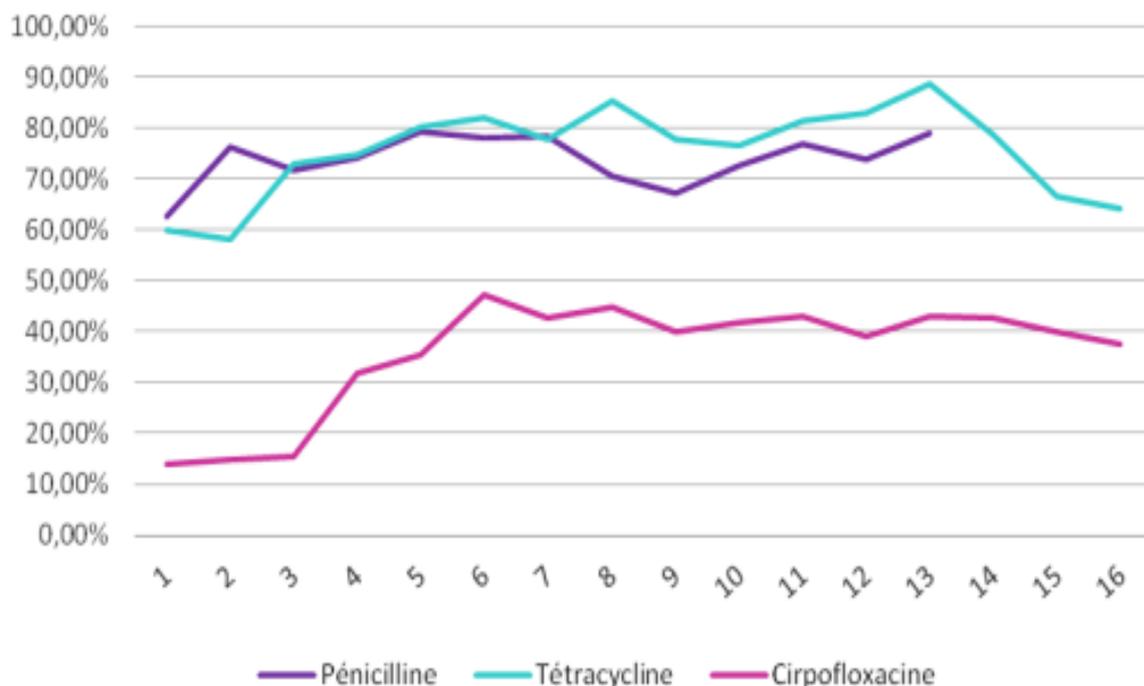
- Souches sauvages (S) : 15,7 %
- Pourcentages de souches de intermédiaires (I) ou résistantes (R) aux antibiotiques :
  - Pénicilline G : 80 % I + R (CMI > 0,06 mg/L)

- Tétracycline : 64 % I + R (CMI > 0,5 mg/L ou diamètre < 19 mm)
- Ciprofloxacine : 40 % I + R (CMI > 0,03 mg/L)
- Azithromycine : 6,2 % R (CMI > 0,5 mg/L), 25 % I (0,25 < CMI < 0,5 mg/L)
- Céfixime : 0,7 % R (CMI > 0,125 mg/L)
- Ceftriaxone : 0 % (CMI > 0,125 mg/L)
- Spectinomycine : 0 % (CMI > 64 mg/L ou diamètre < 20 mm)

Jusqu'en 2006, l'indicateur principal de suivi de la résistance aux antibiotiques était la proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine, qui était auparavant le traitement de première intention des urétrites non compliquées.

Depuis 2007, l'évolution de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* à la ceftriaxone (et au céfixime depuis 2008) est utilisée comme indicateur principal de suivi de la résistance aux antibiotiques.

Depuis le début des années 2000, la résistance à la pénicilline est stable aux alentours des 80 %. La résistance à la tétracycline, stable sur la dernière décennie, a tendance à diminuer. La résistance aux quinolones a connu une forte augmentation entre 2001 et 2006 avant de se stabiliser aux alentours de 40 % (Figure 13).



**Figure 13 - Évolution des souches de sensibilité diminuée (I+R) à la pénicilline, à la tétracycline et à la ciprofloxacine, entre 2001 et 2016 (CNR Albert Fournier, 2016)**

Concernant la ceftriaxone, traitement de première intention en France, aucune nouvelle souche résistante n'a été détectée depuis 2010. Les valeurs de CMI restent globalement très basses. En revanche, les souches intermédiaires ou résistantes au céfixime augmentent en proportion (Tableau 7).

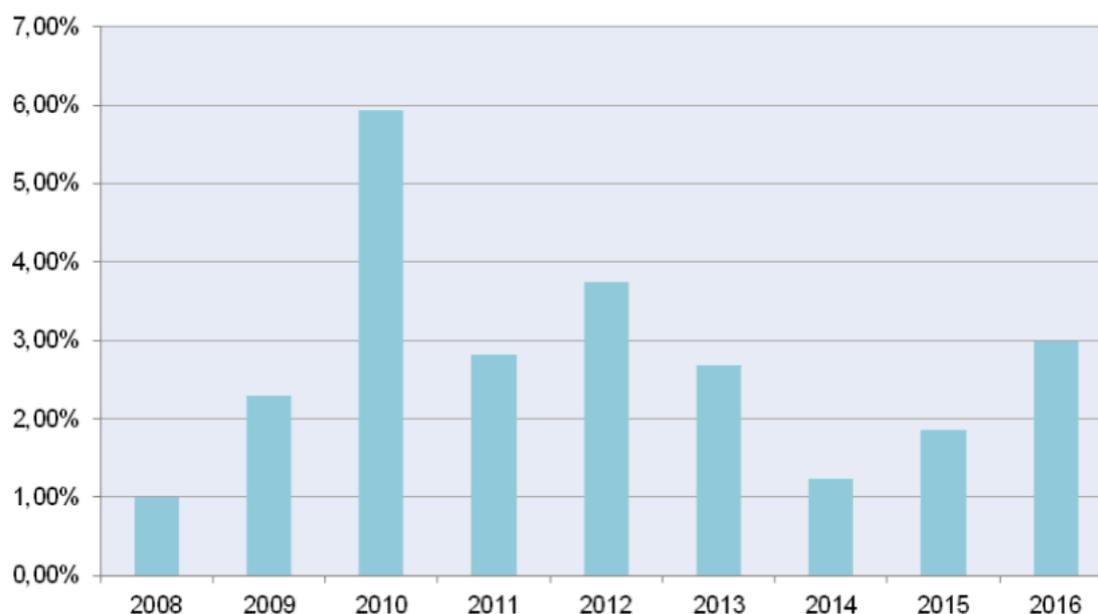
Ceftriaxone		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
N souches testées		513	728	909	1 180	1 400	1 524	1 099	1 191	1 115	1 016	1 040
N souches	0,125 < CMI < 0,25	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	CMI > 0,25	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Céfixime		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
N souches testées		812	1 179	1 399	1 524	1 099	1 190	1 115	1 016	1 040
N	0,125 < CMI < 0,25	1	7	6	10	33	17	11	3	5
	CMI > 0,25	0	0	2	0	3	3	3	0	0

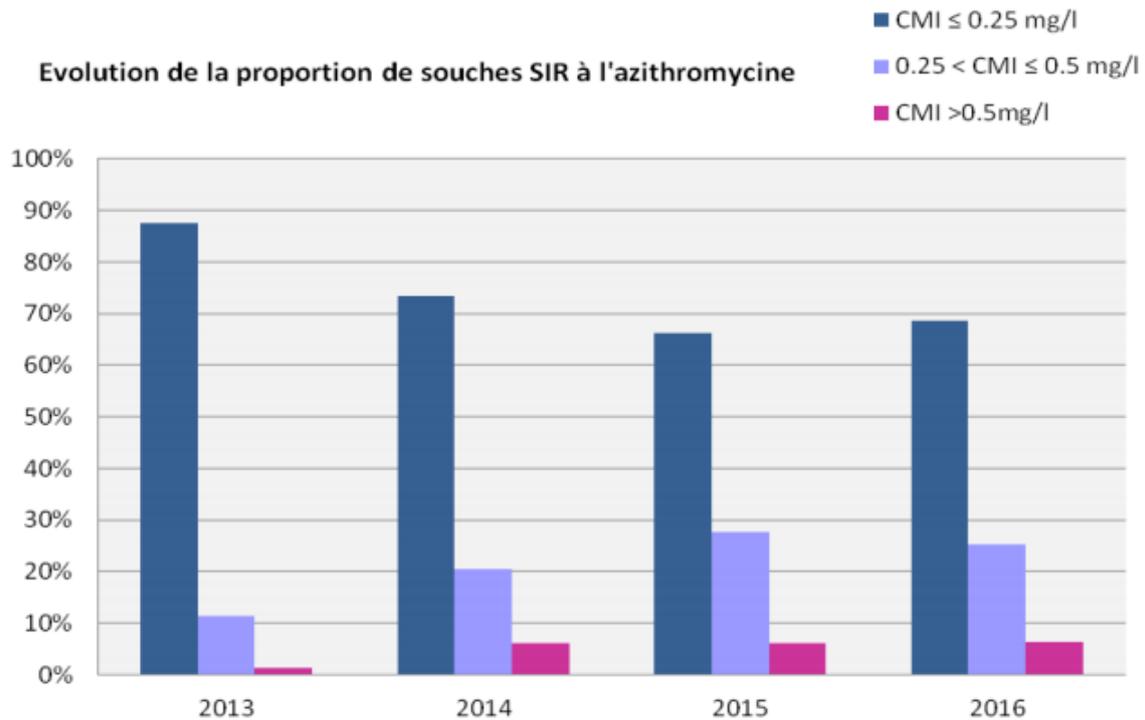
**Tableau 7 - Nombre de souches de sensibilité diminuée à la ceftriaxone (I 0,125 < CMI < 0,25 et R CMI > 0,25 mg/L) entre 2006 et 2016 ; au céfixime entre 2008 et 2016 (Rénago 2017) (98)**

La proportion des souches présentant des CMI à la ceftriaxone supérieures à l'ECOFF (> 0,032 mg/L) est fluctuante sur les dernières années, nous incitant à rester très vigilants (Figure 14).



**Figure 14 - Évolution de la proportion de souches non sauvages à la ceftriaxone (CMI > 0,032 mg/L) 2008- 2016 (CNR des gonocoques 2017) (85)**

L'étude de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* vis-à-vis de l'azithromycine est également intéressante, puisque cet antibiotique est recommandé en monodose, associé à la ceftriaxone, dans le traitement des urétrites, pour cibler une co-infection possible à *C. trachomatis* (Figure 15).



**Figure 15 - Évolution de la proportion de souches sensibles (CMI ≤ 0,25 mg/L), intermédiaires (0,25 < CMI ≤ 0,5 mg/L) et résistantes (CMI > 0,5 mg/L) à l'azithromycine, 2013-2016 (Rénago)**

### E. Recommandations thérapeutiques

Aucun vaccin contre le *N. gonorrhoeae* n'a, pour l'heure, vu le jour. Le recours à un traitement antibiotique efficace, accessible et peu coûteux constitue un élément essentiel de lutte contre les infections à *N. gonorrhoeae*.

La prescription d'un traitement contre *N. gonorrhoeae* est justifiée dans les situations suivantes :

- Examen direct positif sur un prélèvement génital
- Culture et/ou TAAN positif
- Cas confirmé d'infection gonococcique chez un partenaire sexuel
- Mère d'un nouveau-né atteint d'une infection gonococcique confirmée
- Après une agression sexuelle
- Devant un écoulement urétral ou cervical purulent, de façon probabiliste.

L'ensemble de ces traitements sont administrés en dose unique (DU).

## 1) Recommandations américaines

Faisant écho aux recommandations mondiales de l'OMS (99), les États-Unis ont opté pour une bi-antibiothérapie pour faire face à l'émergence de *N. gonorrhoeae* résistants aux C3G.

Le Center for Disease Control and Prevention (CDC) (100) recommandent actuellement, en première ligne, pour le traitement des infections non compliquées à *N. gonorrhoeae*, une bithérapie ceftriaxone 250 mg en intra-musculaire (IM) + azithromycine 1 g, per os (PO).

Cette bithérapie est justifiée par l'existence d'une action synergique de ces deux antibiotiques *in vivo*, une résistance associée rare de ces deux antibiotiques, et une efficacité concomitante sur *C. trachomatis*, co-infection assez fréquente chez les jeunes de moins de 30 ans et les HSH.

L'alternative comporte céfixime 400 mg PO + azithromycine 1 g PO.

En cas d'échec ou de résistance aux C3G : gémifloxacine 320 mg PO + azithromycine 2 g PO ou bien gentamicine 240 mg IM + azithromycine 2 g PO.

Un test de guérison (TAAN ou culture) ou Test of Cure (TOC) est recommandé 14 jours après la fin du traitement pour les antibiothérapies de 2<sup>ème</sup> ligne dans les infections oro-pharyngées. Aucun contrôle n'est recommandé pour les infections urogénitales non compliquées à *N. gonorrhoeae*.

A noter, qu'environ 90 % des receveurs de cette bithérapie acquièrent une résistance aux macrolides dans leurs microbiomes pharyngés et coliques commensaux (101) persistants jusqu'à 4 ans après l'exposition (102), ce qui est également problématique pour *M. genitalium*.

## 2) Recommandations européennes

Les recommandations européennes de l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC) (71) préconisent en 1<sup>ère</sup> intention: ceftriaxone 500 mg IM + azithromycine 2 g PO.

Les solutions alternatives sont :

- Céfixime 400 mg PO + azithromycine 2 g PO
- Ceftriaxone 500 mg IM
- Spectinomycine 2 g IM + azithromycine 2 g PO

Peuvent être prescrits en cas d'échec : ceftriaxone 1 g IM + azithromycine 2 g PO ou gentamicine 240 mg IM + azithromycine 2 g PO.

Un contrôle (TAAN) est recommandé 2 semaines après la fin du traitement en cas d'infection asymptomatique. En cas d'échec clinique, une culture est recommandée 3 à 7 jours après la fin du traitement.

### 3) Recommandations françaises

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (103) et la Société Française de Dermatologie (SFD) (104) retiennent en 1<sup>ère</sup> intention, la ceftriaxone 500 mg IM DU. Les voies sous-cutanée (SC) ou intra-veineuse (IV) peuvent être utilisées en cas d'anomalie de l'hémostase.

Les traitements de 2<sup>ème</sup> intention peuvent être proposés par ordre de préférence :

- Gentamicine 240 mg IM DU, notamment en cas de contre-indication aux  $\beta$ -lactamines,
- Céfixime 400 mg PO DU. Malgré des CMI de plus en plus élevées, une mauvaise biodisponibilité et une moindre bactéricidie que la ceftriaxone, il peut être indiqué en cas de refus ou d'impossibilité d'un traitement injectable.
- Ciprofloxacine 500mg PO DU si et seulement si on dispose d'un antibiogramme prouvant sa sensibilité.

Ces derniers ne doivent pas être utilisés dans les localisations oro-pharyngées et/ou anales.

Contrairement aux recommandations américaines et européennes, l'azithromycine DU n'est pas retenue pour plusieurs raisons :

- La posologie élevée de 2 g est souvent mal tolérée
- Le taux élevé en France de souche de sensibilité diminuée à cet antibiotique
- L'augmentation de la résistance aux macrolides de *M. genitalium*.

Un contrôle clinique est nécessaire à J7. Le contrôle bactériologique est demandé à J7 en cas d'échec clinique ou de traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

## **PARTIE II - ETUDE**

# I. Objectifs

## A. Objectif principal

Déterminer la prévalence et l'incidence du gonocoque et des autres IST chez les personnes suivies dans le cadre d'une PrEP au CHU de Bordeaux.

## B. Objectifs secondaires

- Préciser les manifestations cliniques des infections gonococciques (portages asymptomatiques versus infections symptomatiques).
- Estimer l'apport des TAAN-*N. gonorrhoeae* dans le diagnostic versus la culture conventionnelle.
- Évaluer les résistances aux antibiotiques de *N. gonorrhoeae* (notamment aux macrolides chez des personnes très exposées à cet antibiotique).

# II. Matériels et méthodes

## A. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude épidémiologique, observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique au CHU de Bordeaux sur une durée de 30 mois du 01/01/16 au 30/06/2018.

## B. Population de l'étude

Tout individu se présentant au CHU de Bordeaux dans le cadre d'une consultation PrEP sur les sites Pellegrin et Saint-André.

### 1) Critères d'inclusion

Ont été incluses les personnes pour lesquelles l'indication d'une PrEP, que ce soit en continu ou à la demande, a été retenue à l'issue de la consultation 3 semaines avant l'initiation théorique de la PrEP (S-3).

## 2) Critères d'exclusion

Présence d'une contre-indication à la prescription de la PrEP, ou absence d'indication à la PrEP, telles que suscitées en partie I.

### C. Chronologie du suivi et durée de l'étude

La période d'inclusion a été définie pour une durée de 30 mois du 01/01/2016 au 30/06/2018.

Les consultations ont débuté le 27/01/2016 sur le site Pellegrin (1 médecin consultant) et le 15/02/2016 sur le site Saint-André (6 médecins consultants).

La chronologie des consultations dans le cadre du suivi était établie ainsi :

- S-3 : consultation initiale 3 semaines avant l'initiation théorique du traitement. Bilan complet (sérologies VIH-VHC-syphilis, sérologies VHA et VHB (en fonction du profil vaccinal) ; TAAN *N. gonorrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium* sur premier jet d'urines, pharynx, anus ; bilan rénal et urinaire avec recherche d'hématurie, de glycosurie et rapport protéinurie/créatininurie).
- J0 : jour de prescription du TDF/FTC.
- M1 : consultation d'évaluation à 1 mois de la tolérance du traitement, clinique et biologique (sérologie VIH + bilan rénal avec urée-créatinine-clairance-phosphorémie).
- M4 : première consultation trimestrielle d'évaluation de la tolérance, et renouvellement du traitement.
- M7 : deuxième consultation trimestrielle. Nouveau bilan complet

Le suivi était ensuite trimestriel avec une alternance entre bilan rénal et sérologie VIH (M10, M16, etc....) et bilan biologique complet (M13, M19 etc....)

### D. Méthodes diagnostiques biologiques

Les prélèvements anaux, génitaux et pharyngés pour recherche de *N. gonorrhoeae/C. trachomatis /M. genitalium* étaient réalisés le même jour par :

- Auto-écouvillonnage anal
- Écouvillonnage pharyngé par le médecin consultant sur le site Pellegrin et auto-écouvillonnage sur le site Saint-André
- Recueil du premier jet d'urines ou écouvillonnage du pus urétral si existant.

La très grande majorité des prélèvements ont été analysés par les laboratoires de biochimie, virologie et bactériologie du CHU de Bordeaux, également CNR des IST bactériennes.

Quelques prélèvements ont été analysés en laboratoires de ville du fait du suivi alterné.

La détection de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* a été réalisée par TMA : Aptima Combo2 Hologic® (GenProbe).

En cas de positivité du TAAN-*N. gonorrhoeae*, un nouvel échantillon pouvait être prélevé pour culture et antibiogramme.

A partir des colonies de *N. gonorrhoeae* identifiées au spectromètre de masse Maldi-TOF®, une suspension de 0,5 Mc Ferland (McF) était déposée sur une gélose chocolat PolyVitex® pour réalisation d'un antibiogramme.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite par diffusion en milieu gélosé.

Les antibiotiques testés jusqu'à novembre 2017 étaient le céfotaxime, l'acide nalidixique et la doxycycline en disques, la pénicilline G, le céfotaxime et la ciprofloxacine en bandelettes E-test pour détermination des CMI (recommandations EUCAST/CA-SFM 2013).

La sensibilité à l'azithromycine (bandelettes E-test) a été testée a posteriori sur les souches de *N. gonorrhoeae* concernées.

Avec l'application du CA-SFM 2017, étaient alors testés la pénicilline G, la ceftriaxone, le céfixime, la ciprofloxacine et l'azithromycine en bandelettes E-test ainsi que la tétracycline en disques chargés à 30µg.

Après 16-24h minimum d'incubation à 35+/-2°C en anaérobiose sous CO<sub>2</sub>, la lecture interprétative de l'antibiogramme était effectuée par les systèmes Expert SIR i2a® et Sirscan 2000 Auto i2a®.

La recherche de souche de *C. trachomatis* de géovar L a été réalisée par PCR en temps réel, directement à partir des échantillons.

La détection de *M. genitalium* a été réalisée par technique PCR en temps réel « maison » jusqu'au 10 avril 2017 puis par technique d'amplification d'ARN Aptima Hologic®. La quantification du nombre de copies de *M. genitalium* a été réalisée par PCR en temps réel « maison ». En cas de positivité, la recherche de mutations associées à la résistance aux macrolides dans le gène codant l'ARNr 23S a été réalisée par PCR en temps réel en sonde FRET puis par séquençage.

La recherche des autres IST a été faite par sérologie :

- VHA : anticorps anti-VHA totaux, IgG anti-VHA
- VHB : antigène HbS, anticorps anti-HbS, anticorps anti-HbC
- VHC : anticorps anti-VHC, si positifs, quantification de l'ARN VHC (Cobas 6800 Roche®)
- Syphilis : TPHA (Bio-Rad®) + VDRL (ELITech Clinical Systems®) jusqu'au 13 janvier 2017 puis ELISA (DiaSorin Liaison Treponema Assay®) +/- VDRL si ELISA positif.

Toutes les sérologies virales ont été réalisées par la technique de Chimiluminescence Beckman Coulter®.

### E. Modalités de recueil

Les données cliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers informatisés du logiciel *DX-CARE*® et des dossiers médicaux papiers tenus par les médecins consultants.

Les données bactériologiques sont issues du logiciel *SYNERGY*®.

Toutes ces données ont été anonymisées à l'aide d'un code patient et reportées sur un tableur Excel® afin de procéder à l'analyse statistique.

### F. Analyses statistiques

Les analyses ont été menées sous le logiciel SAS® (version 9.4 ou ultérieure).

#### Analyses descriptives

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de proportion. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de moyenne, d'écart-type, de médiane, d'intervalle interquartile (Q1-Q3), et d'étendue (minimum-maximum).

#### Prévalences et incidences

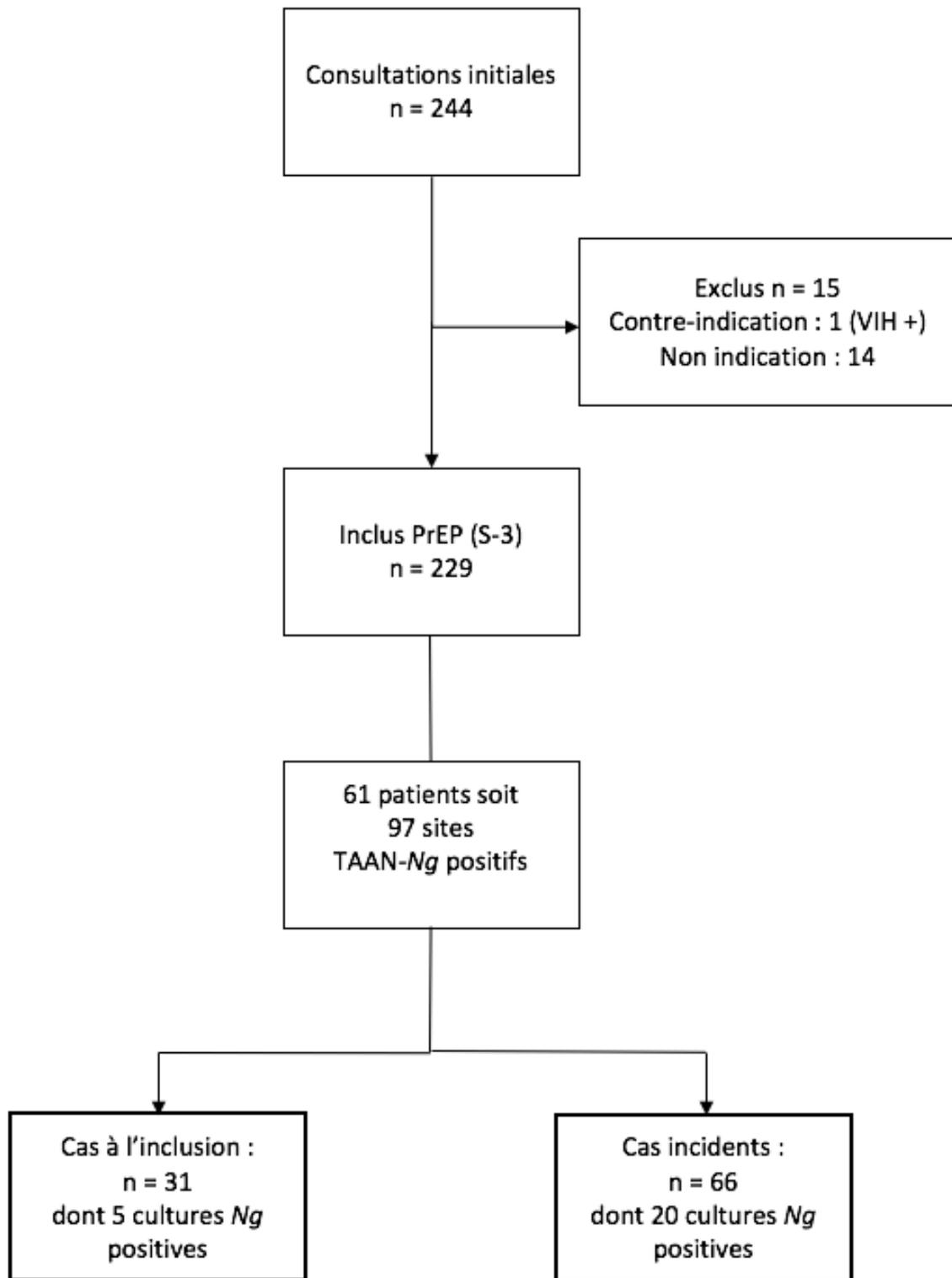
Le temps de suivi des patients a été défini comme le temps écoulé entre la date de consultation initiale et la date de censure (date de perte de vue ou date de point au 30/06/2018). Le suivi des patients n'a pas été censuré à la date de l'IST car un patient pouvait présenter plusieurs épisodes de l'IST au cours du suivi ; ainsi on a considéré

qu'un patient était susceptible de présenter un nouvel épisode de l'IST quel que soit le moment du suivi.

Dans notre travail, la prévalence se définit comme la proportion du nombre de cas atteints d'IST observés à l'inclusion (S-3) de la population d'étude. Elle est présentée avec son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

L'incidence se définit comme la proportion du nombre de cas atteints d'IST au cours du suivi au sein de notre population initiale.

La densité d'incidence (ou taux d'incidence) se définit comme le rapport du nombre de nouveaux cas observés pendant la période d'étude, sur la somme des personnes-années (PA) suivies. Elle est également présentée avec son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Des cas pouvaient donc être à la fois prévalent et incident.



**Figure 16 - Diagramme de flux**

(Ng = *N. gonorrhoeae*)

### III. Résultats

#### A. Bilan initial

##### 1) Données épidémiologiques

Au cours des 30 mois d'étude, 244 personnes ont été reçues en consultations initiales (S-3).

Le bilan initial a permis la découverte d'une séropositivité VIH chez un patient, l'excluant ainsi de la PrEP.

Quatorze personnes n'ont pas été incluses car jugées peu à risque d'acquisition du VIH au vu de leurs antécédents et de leurs pratiques sexuelles déclarées.

L'indication de PrEP a bien été retenue pour 229 d'entre eux dont 226 HSH, 2 transgenres (homme vers femme) et 1 femme en couple libertin.

L'âge médian à l'inclusion était de 34,6 années (Q1 : 28,4 ; Q3 : 43,3).

Un patient était considéré comme infecté par *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* /*M. genitalium* en cas de positivité du TAAN sur au moins un des 3 sites.

A S-3, on totalisait 218/229 TAAN réalisés sur le site génital, 219 sur le site anal, 222 sur le site pharyngé.

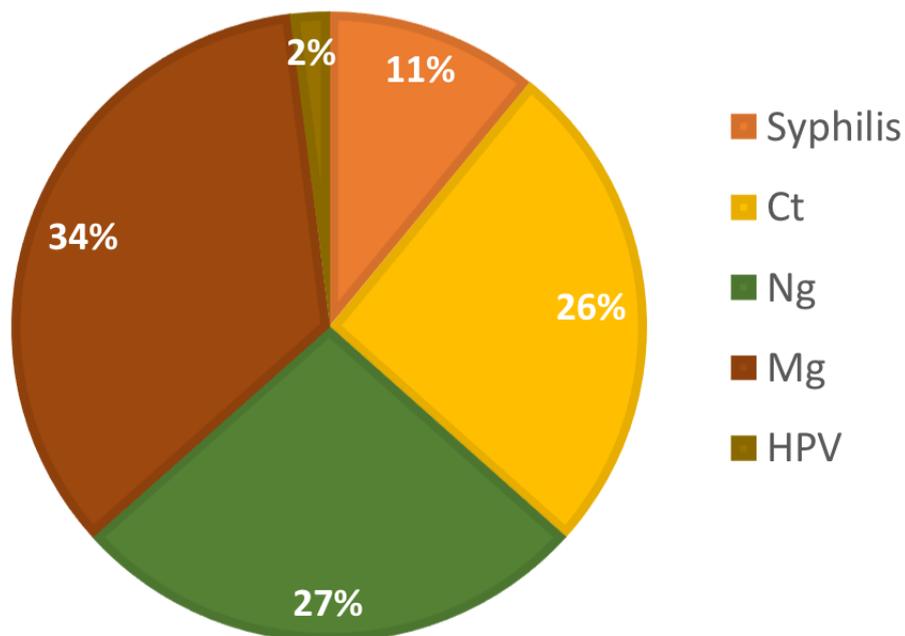
Les données manquantes étaient dues à des non-conformités de prélèvement, un choix délibéré du médecin prescripteur, un oubli de prescription ou une analyse hors CHU de Bordeaux.

##### 2) Prévalence des IST (hors gonocoque)

Sur les 229 patients, 80 présentaient au moins une IST quels que soient le type et le site anatomique, à l'inclusion, soit une prévalence de 34,93 % (IC 95 % 28,77-41,49). A l'inclusion, 107 cas d'IST différentes ont été mis en évidence.

Les infections à *M. genitalium* étaient les plus prévalentes avec 35 cas (15,28 % ; IC 95 % 10,88-20,61).

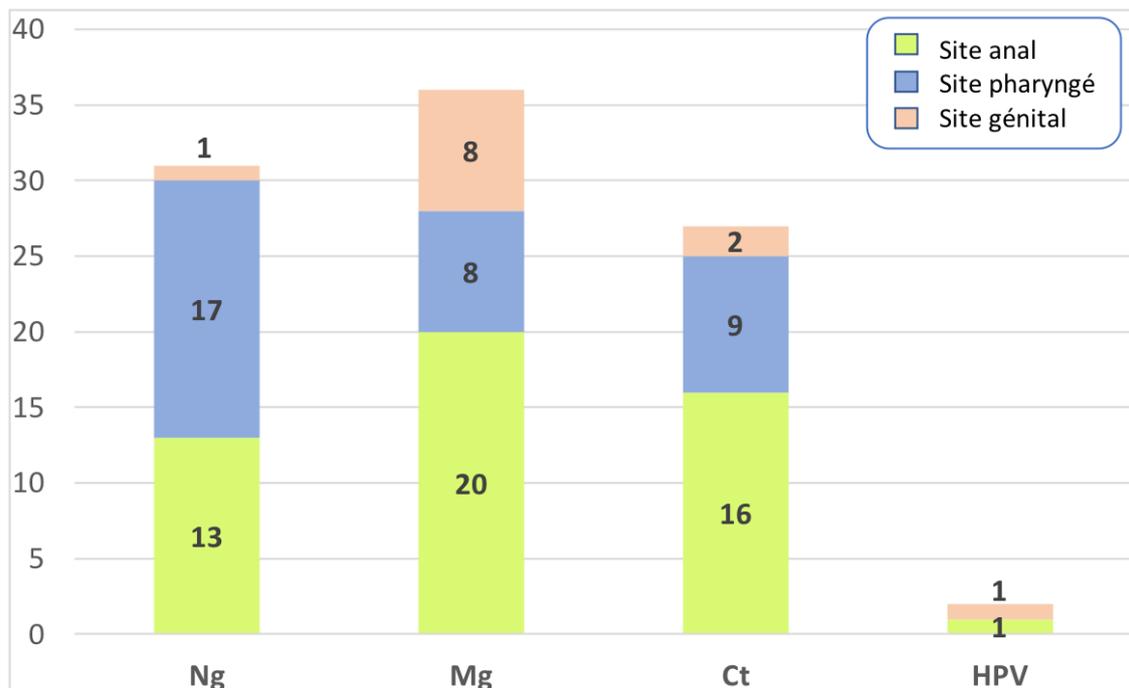
Vingt-six cas (11,35 % ; IC 95 % 7,55-16,19 %) d'infection à *C. trachomatis* ont été relevées, 11 cas de syphilis (4,80 % ; IC 95 % 2,42-8,43) et deux cas de condylomes (0,87 % ; IC 95 % 0,11-3,12).



**Figure 17 – Répartition des IST par type à la consultation initiale**

(Pour ce diagramme et les suivants : Ct = C. trachomatis, Ng = N. gonorrhoeae, Mg = M. genitalium, HPV = Human Papilloma Virus)

Toute IST confondue, le site anal était le plus souvent touché (52 %) suivi du site pharyngé (35 %) et du site génital (13 %). Les répartitions des épisodes d'IST par sites sont répertoriés dans la Figure 18.



**Figure 18 - Prévalences des IST par type et par site à la consultation initiale**

Sur ces 80 patients atteints d'IST à l'inclusion, 18,8 % présentaient deux IST différentes, et 3,8 % trois IST différentes.

## B. Bilan à M30

### 1) Données épidémiologiques

Au cours du suivi, 54 personnes ont été perdues de vue (23,6 %) :

- 15 pour cause de changement de centre de suivi ou déménagement.
- 8 pour arrêt de prescription d'une PrEP du fait d'une diminution des prises de risque : 3 par engagement dans un couple stable, 2 patients disaient avoir pris conscience grâce à la PrEP des risques sexuels encourus et ont décidé d'arrêter la PrEP et de réduire leurs comportements à risque sexuel. La PrEP a également été stoppée chez un patient pour intolérance digestive du TDF/FTC.
- 1 pour détention provisoire.
- 30 pour raisons inconnues.

La durée médiane de suivi était de 9,3 mois (Q1 : 4,8 ; Q3 : 16,0).

Caractéristiques	N=229	
<b>Nombre de suivis après l'inclusion, n (%)</b>	229	
0	7	(3.1)
1	23	(10.0)
2	34	(14.8)
3	38	(16.6)
4	44	(19.2)
5	18	(7.9)
6	20	(8.7)
7	23	(10.0)
8	14	(6.1)
9	2	(0.9)
10	4	(1.7)
12	2	(0.9)
<b>Perdu de vue, n (%)</b>	229	
Non	175	(76.4)
Oui	54	(23.6)
<b>Temps de suivi (en mois) <sup>a</sup>, n</b>	229	
Moyenne (ET)	10.6	(7.3)
Médiane (Q1;Q3)	9.3	(4.8;16.0)
Étendue [min-max]		[0.0-29.1]

<sup>a</sup> Temps de suivi censuré à la date de perte de vue ou à la date de point au 30/06/2018

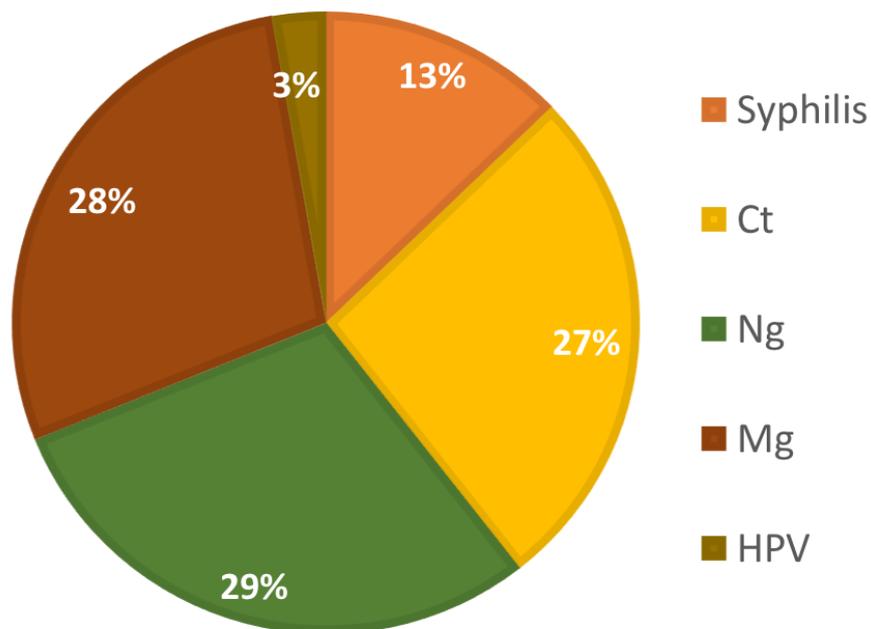
**Tableau 8 - Description des temps de suivi**

## 2) Incidence des IST (hors gonocoque)

Au cours du suivi, 193 cas d'IST (au moins un type d'IST sur au moins un site) ont été diagnostiqués soit une densité d'incidence pour 100 patients-années (PA) de 95,2/100 PA (IC 95 % 82,7-109,7).

L'infection la plus fréquente était *N. gonorrhoeae* avec 53 cas (26,2/100 PA ; IC 95 % 20,0-34,2) suivie de *M. genitalium*, 51 cas (25,2/100 PA ; IC 95 % 19,1-33,1), de *C. trachomatis*, 48 cas (23,7/100 PA ; IC 95 % 17,9-31,4), de la syphilis, 23 cas (11,4/100 PA ; IC 95 % 7,5-17,1) et de HPV, cinq cas (2,5/100 PA ; IC 95 % 1,0-5,9). Ont été rapportés 13 cas d'urétrite d'étiologie indéterminée (6,4/100 PA ; IC 95 % 3,7 ; 11,0).

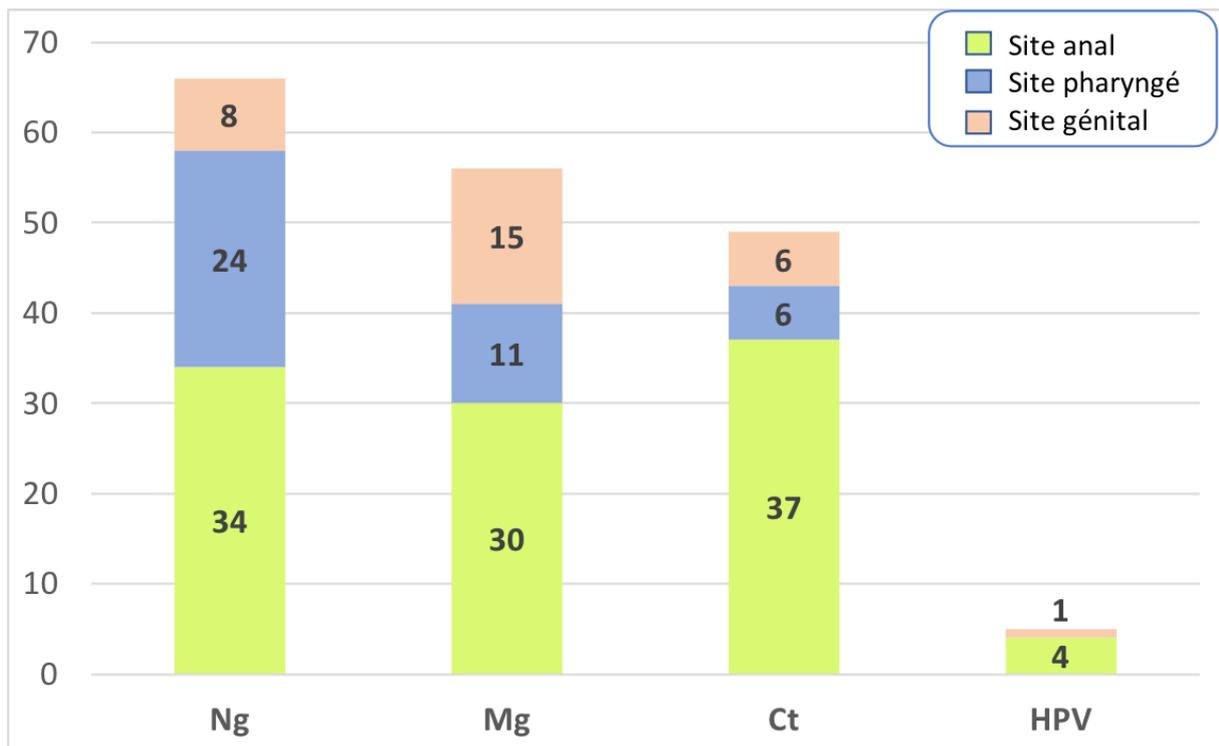
A noter qu'ont été également déclarés au cours du suivi, neuf cas d'hépatites A aiguës et deux d'hépatites C incidentes.



**Figure 19 – Répartition des cas incidents d'IST par type au cours du suivi**

Ainsi, ce sont 223 IST qui ont été dépistées tous type et site confondus, au cours du suivi.

Les répartitions des épisodes d'IST par sites sont répertoriés en Figure 20 : 55 % des cas d'IST concernaient le site anal, 23%, le site génital et 22 % le site pharyngé.



**Figure 20 - Répartition des épisodes d'IST par type et par site anatomique au cours du suivi.**

Au décours des 946 consultations de suivi, 410 TAAN ont été demandés en moyenne (écart-type 11,6).

	Génital	Anal	Pharyngé
<i>C. trachomatis</i>	409	427	399
<i>N. gonorrhoeae</i>	410	426	399
<i>M. genitalium</i>	406	419	396

**Tableau 9 - Répartition des TAAN prescrits en fonction du pathogène et du site**

## C. Focus sur les infections à gonocoque

### 1) Prévalence / incidence

A J0, 27 des 229 patients avaient une infection à *N. gonorrhoeae*, quel que soit le site anatomique, soit une prévalence de 11,79 % (IC 95 % 7,92-16,69). Le site pharyngé était le plus souvent touché : 17 prélèvements positifs soit une prévalence de 7,42 % (IC 95 % 4,38-11,62), suivi du site anal : 13 (5,68 % ; IC 95 % 3,06-9,51) et du site génital : 1 (0,44 % ; IC 95 % 0,01-2,41).

Quatre des 27 personnes présentaient concomitamment deux sites infectés.

Durant le suivi, 53 cas de gonococcies ont été diagnostiqués. La densité d'incidence était de 26,2/100 PA (IC 95 % 20,0-34,2) dont 16,8/100 PA (IC 95 % 12,0-23,5) pour le site anal, 11,8/100 PA (IC 95 % 7,9-17,7) pour le site pharyngé et 3,9/100 PA (IC 95 % 2,0-7,9) pour le site génital.

Seize patients avaient au moins deux sites infectés :

- Anus + pharynx chez 10 sujets.
- Anus + génital : deux sujets.
- Pharynx + génital : deux sujets.
- Anus + pharynx + génital : deux sujets.

### 2) Clinique

Parmi les 97 sites positifs en TAAN, 17,5% étaient symptomatiques.

Quatorze patients se disaient symptomatiques sur au moins un site :

- Neuf sur le site anal, à type d'écoulement anal ou sensation de faux-besoins.
- Sept sur le site génital avec écoulement urétral, brûlures mictionnelles ou douleurs à l'érection.
- Un sur le site pharyngé

Un se plaignait de symptômes ano-rectaux dès la consultation initiale.

Ces symptômes ont entraîné une consultation intercurrente pour cinq d'entre eux.

### 3) Données des TAAN et cultures par sites

Toutes consultations confondues, 97 TAAN sont revenus positifs pour *N. gonorrhoeae* dont :

- 47 pour le site anal
- 41 pour le site pharyngé
- 9 pour le site génital

Quarante et un usagers ont été reconvoqués pour un nouveau prélèvement du site infecté et mise en culture sur milieu adapté avec antibiogramme. Les cultures ont été réalisées dans 42,3 % des cas d'infection à *N. gonorrhoeae*.

Sur les 44 cultures réalisées, 19 n'ont pas permis d'isoler *N. gonorrhoeae* au niveau :

- Anal : six cultures négatives
- Pharyngé : 13 ; ces cultures pharyngées ne retrouvaient qu'une flore commensale ; une de ces cultures a isolé un *Neisseria meningitidis*, commensal du rhinopharynx.

*N. gonorrhoeae* a finalement poussé sur 25 cultures dont voici la répartition selon le site anatomique de prélèvement :

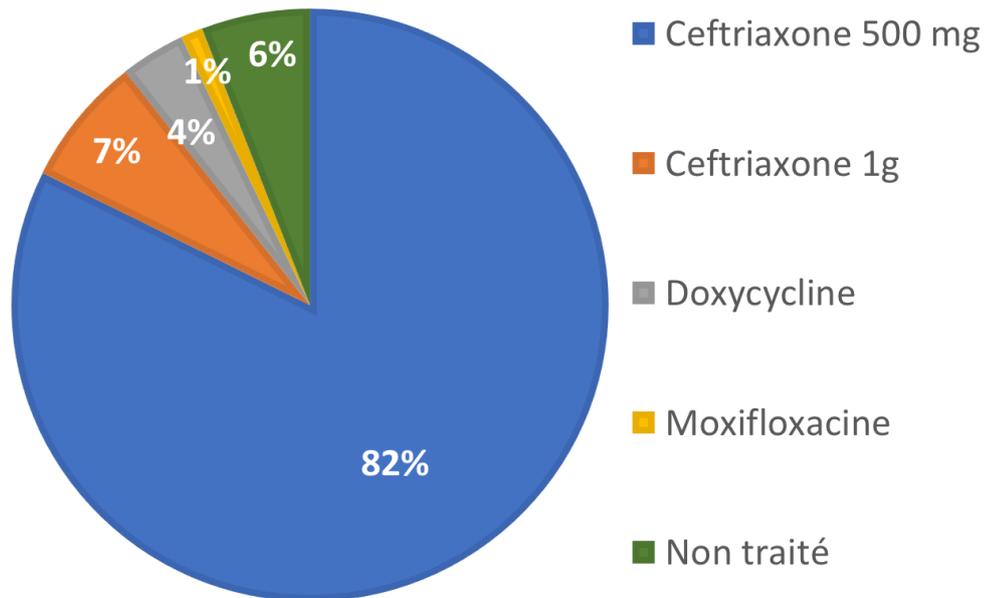
- Site anal : 17 sur les 24 cultures demandées pour ce site.
- Site pharyngé : sept pour les 23 cultures demandées pour ce site.
- Site génital : une sur les deux cultures demandées pour ce site.

### 4) Traitement

Le traitement le plus souvent reçu par les patients de notre cohorte était la ceftriaxone 500 mg IM (70 épisodes sur 85 soit 82,4 %), conformément aux recommandations françaises.

Six infections à *N. gonorrhoeae* ont été traitées par ceftriaxone 1 g IM, trois par doxycycline (sans précision de posologie ni de durée) instaurée de façon intercurrente par le médecin traitant, un autre par 10 jours de moxifloxacin pour traiter de façon simultanée l'infection gonococcique et une chlamydie anale.

Trois portages asymptomatiques sur le site anal et deux pharyngés n'ont pas été traités.



**Figure 21 - Distribution des traitements reçus pour chaque infection à *N. gonorrhoeae*.**

Le contrôle d'éradication ou Test of Cure (TOC) sur le site infecté a été fait pour 44 épisodes (45,4 %) sur les 97 ayant un TAAN positif.

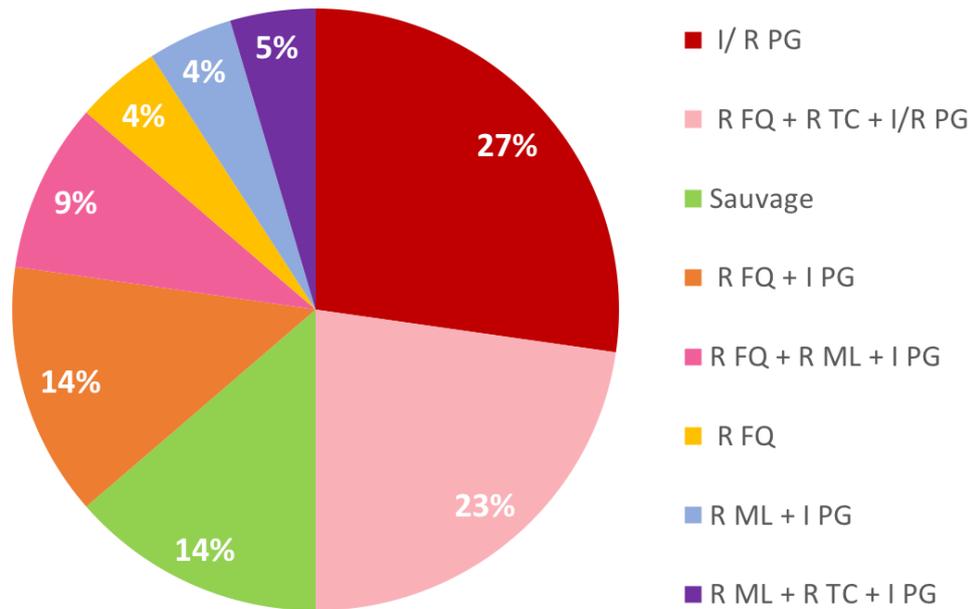
Le délai de réalisation du TOC était en moyenne de 78,8 jours (écart-type 54,5).

### 5) Résistance

Sur les 25 souches retrouvées en culture, 22 ont été antibiogrammées. Trois étaient déjà testées sur un autre site de prélèvement.

Seules trois souches sur les 22 étudiées étaient sauvages (deux cultures anales, et une culture pharyngée).

Les résistances de *N. gonorrhoeae* aux principales classes d'intérêt clinique se répartissaient ainsi.

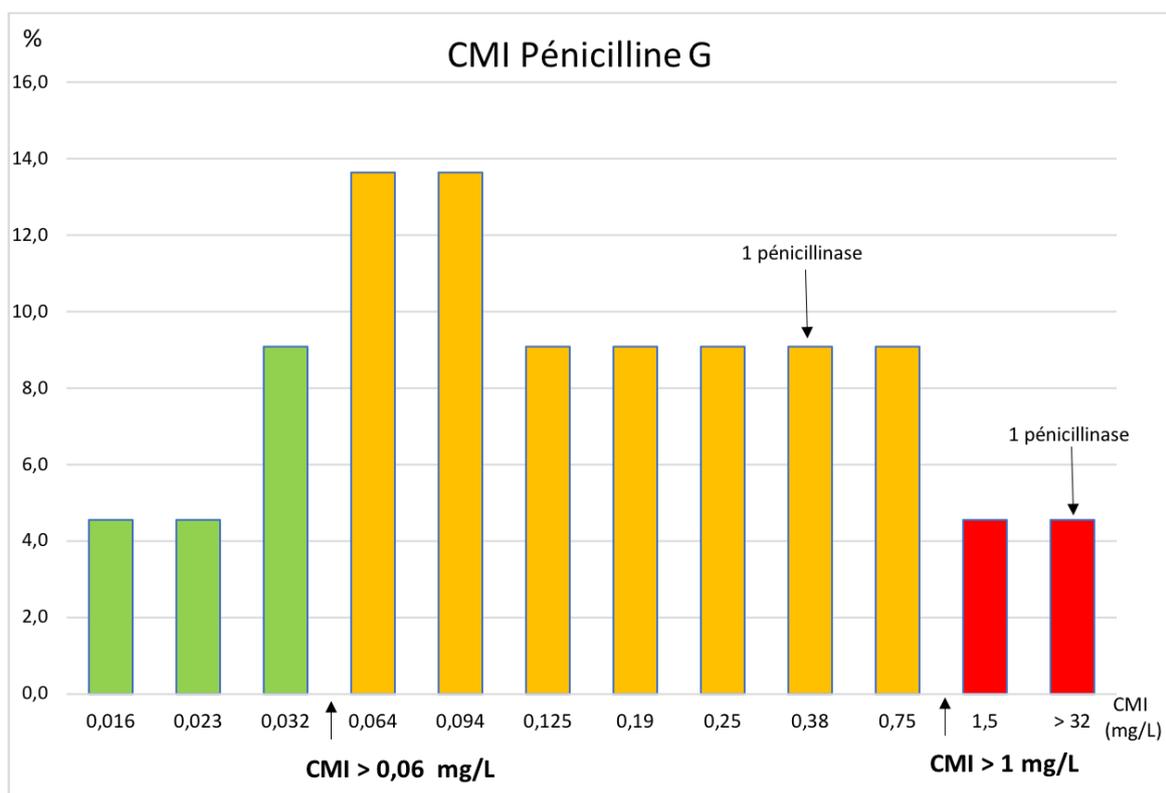


**Figure 22 - Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *N. gonorrhoeae*** (*I* = Intermédiaire, *R* = Résistant, *PG* = Pénicilline G, *FQ* = Fluoroquinolones, *ML* = Macrolides, *TC* = Tétracyclines).

a) β-lactamines

✓ Pénicilline G

Seize (72,7 %) souches étaient intermédiaires ( $0,06 < \text{CMI} \leq 1 \text{ mg/L}$ ) et deux (9,1 %) résistantes ( $\text{CMI} > 1 \text{ mg/L}$ ) à la pénicilline G soit 81,8 % de souches non sauvages. Deux pénicillinases ont pu être mises en évidence par le test à la nitrocéfine.



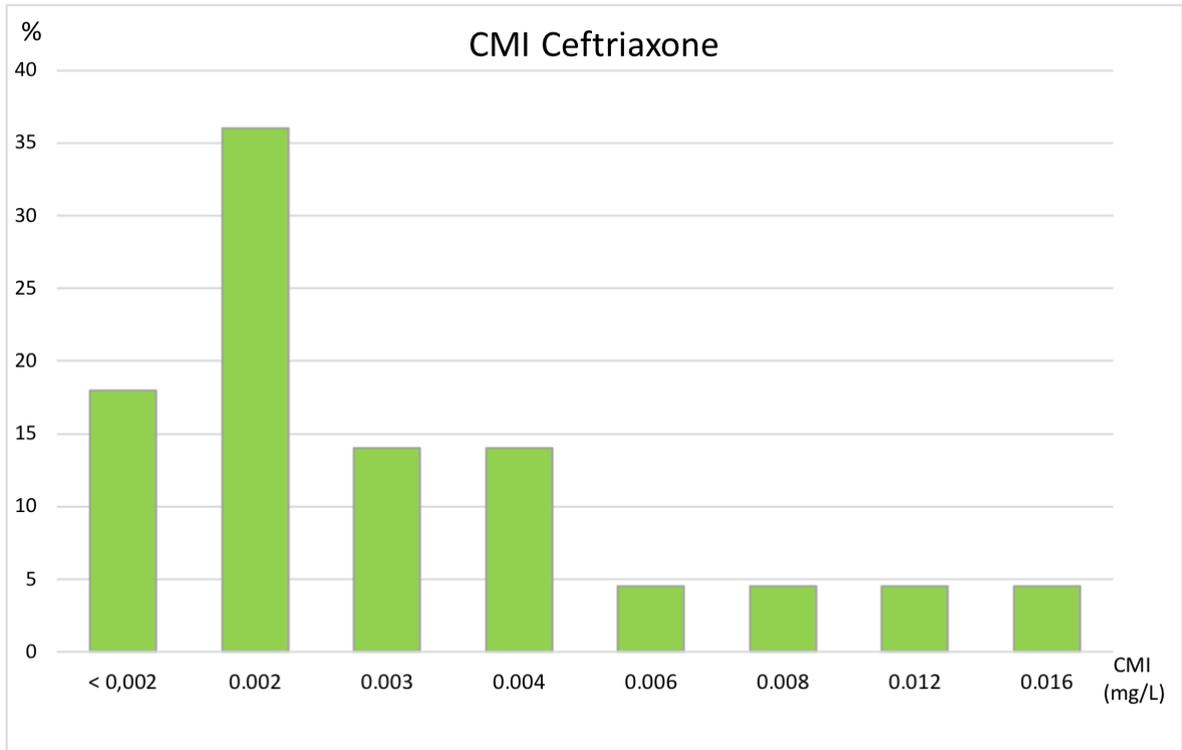
**Figure 23 - Distribution des CMI de *N. gonorrhoeae* à la pénicilline G**

(Pour ce diagramme et les suivants : vert = sensible, orange = intermédiaire, rouge = résistant)

✓ Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G)

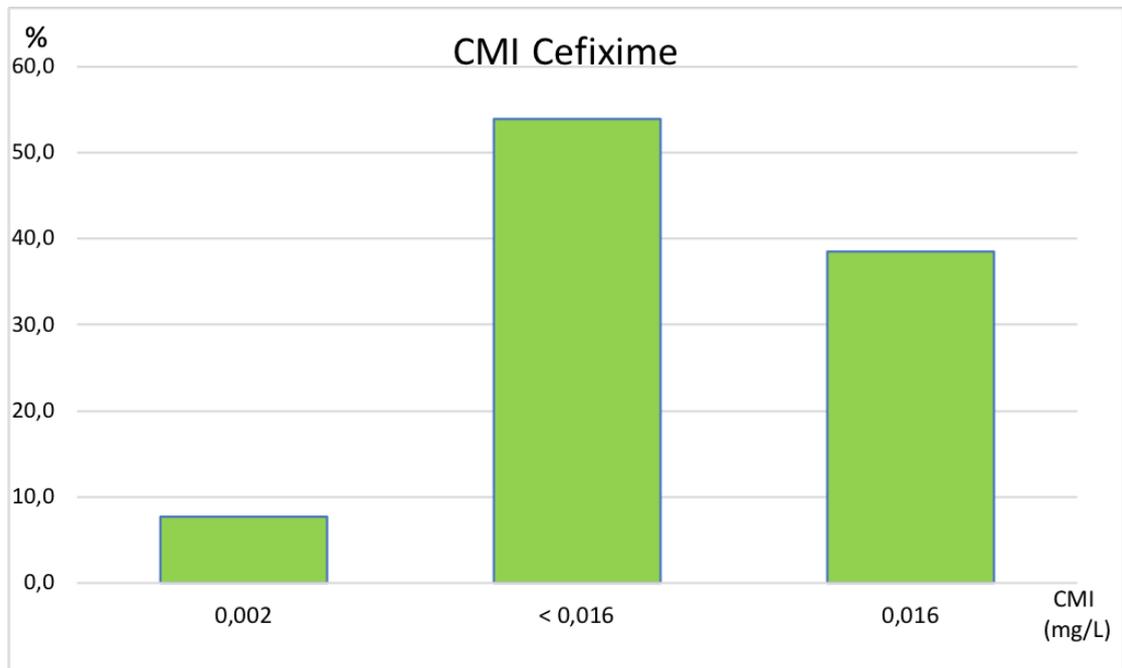
Aucune résistance ou sensibilité diminuée aux C3G n'a été trouvée.

Toutes les souches étudiées étaient sauvages à la ceftriaxone (CMI ≤ 0,032 mg/L) et gardaient des CMI très basses (≤ 0,016 mg/L).



**Figure 24 - Distribution des CMI de *N. gonorrhoeae* à la ceftriaxone**

Parmi les 13 souches testées pour le céfixime, toutes étaient sensibles, loin de la concentration critique de 0,125 mg/L.



**Figure 25 - Distribution des CMI de *N. gonorrhoeae* au céfixime**

### b) Macrolides

Nous avons mis en évidence quatre (18,2 %) souches résistantes (CMI > 0,5 mg/L) et aucune souche intermédiaire.

Pour trois des 22 souches, la CMI à l'azithromycine n'était pas renseignée.

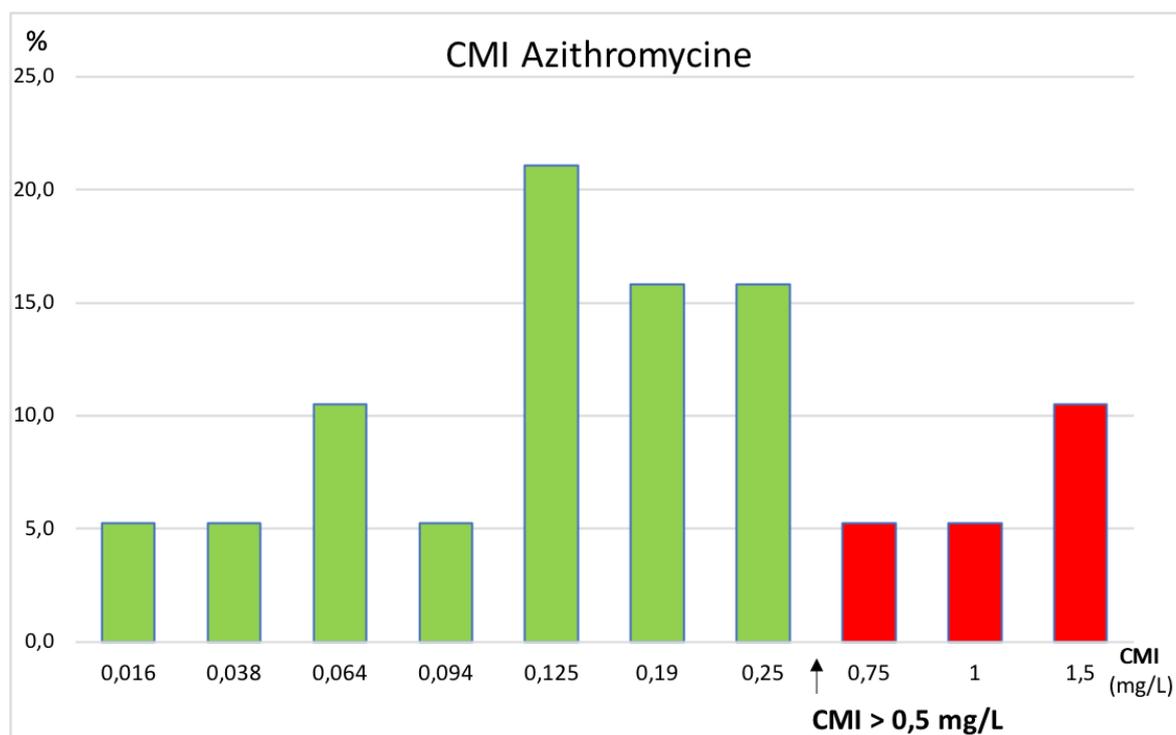
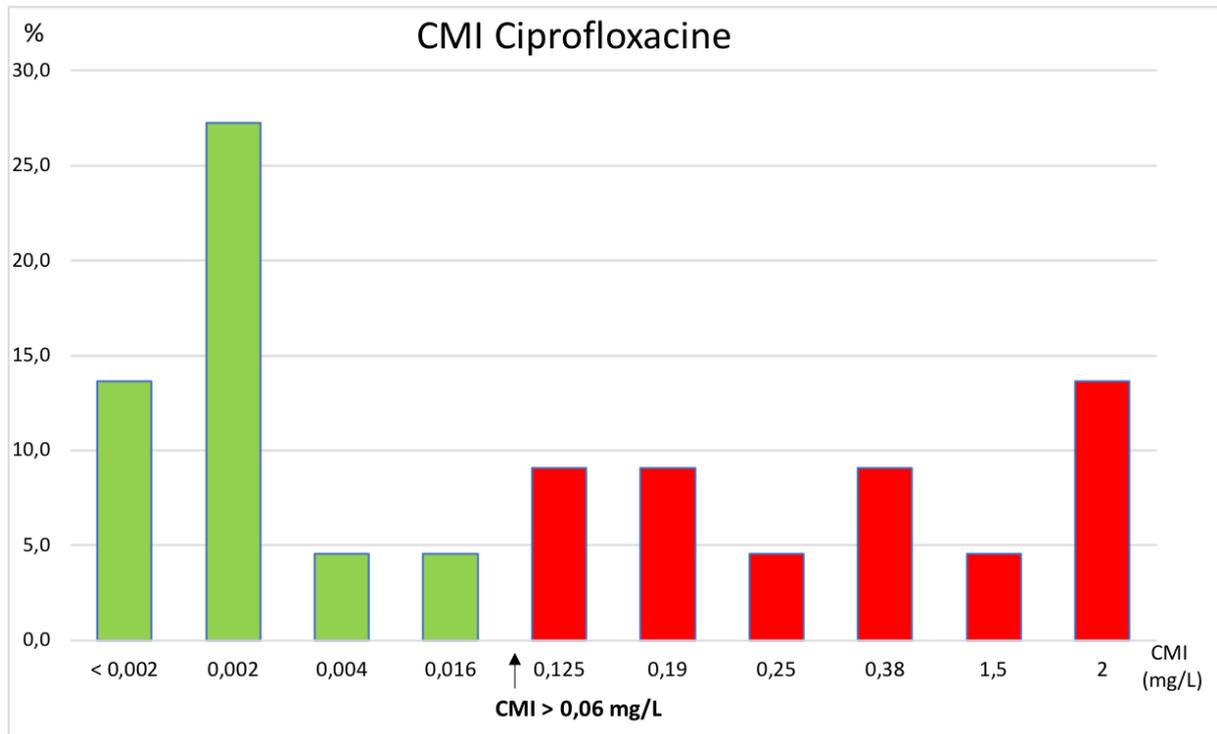


Figure 26 - Distribution des CMI de *N. gonorrhoeae* à l'azithromycine

### c) Quinolones

Onze (50 %) souches étaient résistantes (CMI > 0,06 mg/L) à la ciprofloxacine. Il n'y avait pas de souche intermédiaire ( $0,03 < \text{CMI} \leq 0,06$  mg/L).

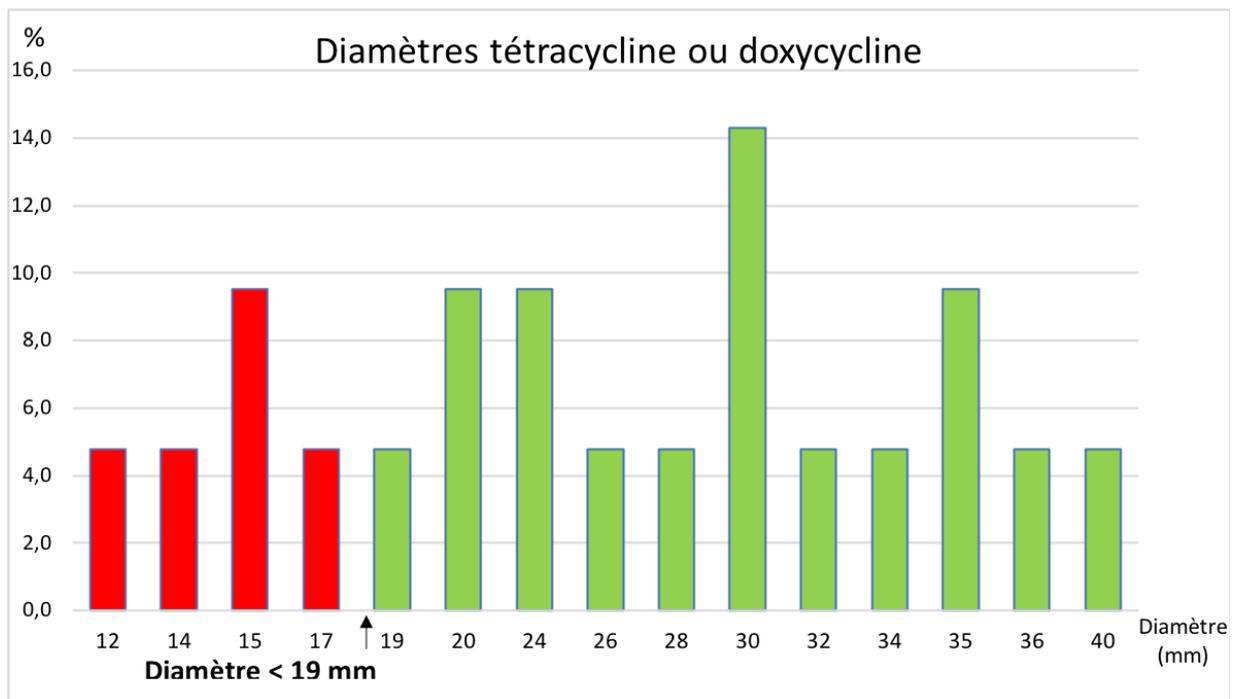


**Figure 27 - Distribution des CMI de *N. gonorrhoeae* à la ciprofloxacine**

#### d) Cyclines

Six (27,3 %) souches étaient résistantes à la tétracycline ou à la doxycycline (diamètre < 19 mm).

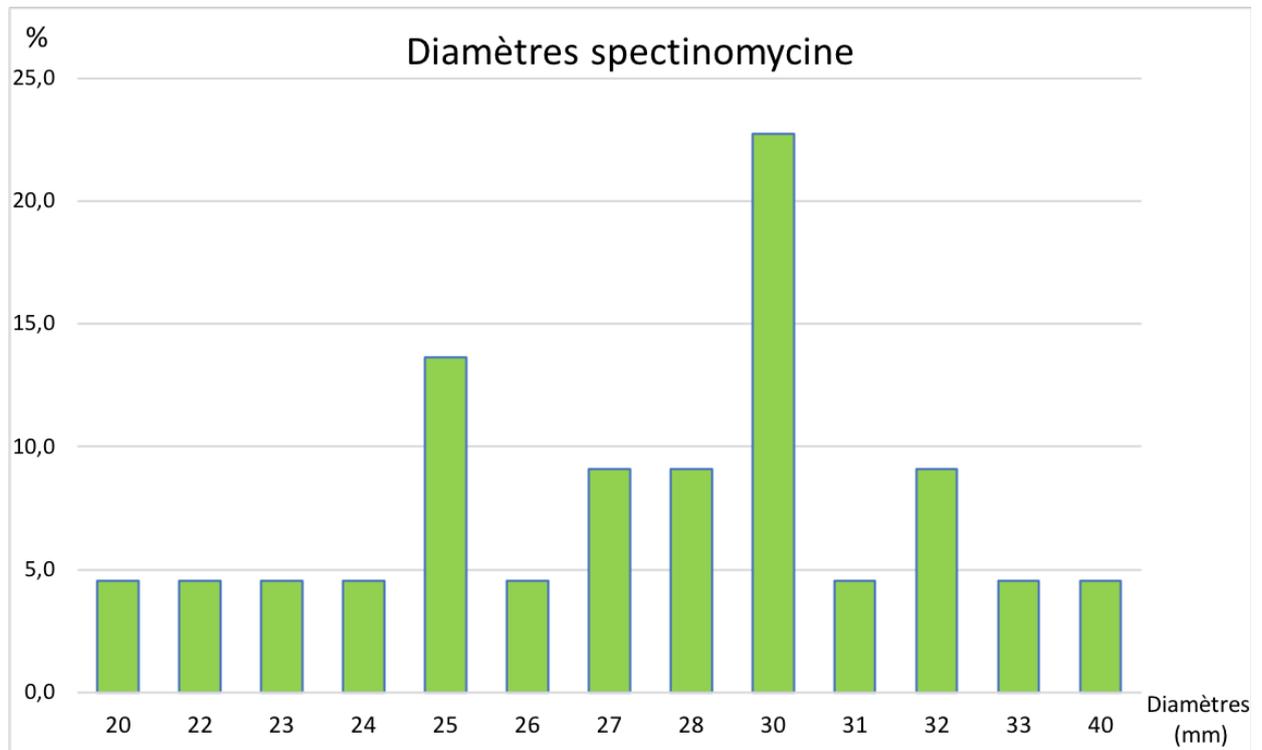
Pour une souche, la résistance a été définie en E-test et non en disques. On trouvait une CMI à 28 mg/L (CMI > 1 mg/L). Cette souche résistante n'a pas pu être représentée sur la figure 28.



**Figure 28 - Distribution des diamètres de *N. gonorrhoeae* aux cyclines (tétracycline ou doxycycline)**

*e) Aminosides*

Toutes les souches étudiées étaient sensibles à la spectinomycine (diamètre critique :  $S \geq 20\text{mm}$ ).



**Figure 29 - Distribution des diamètres de *N. gonorrhoeae* à la spectinomycine**

## **PARTIE III – DISCUSSION**

# I. Principaux résultats

## A. IST chez les usagers de PrEP bordelais

Au CHU de Bordeaux, la mise en place de consultation PrEP depuis 2016 a permis de mettre en évidence au moins une IST chez 35 % (80/229) des sujets soit 107 IST à l'inclusion.

Puis, pour un suivi moyen de 10,6 mois, la densité d'incidence d'IST était de 95,2/100 PA.

Au total c'est donc 330 cas d'IST qui ont été recensés dans notre population. Ces dernières ont concerné 59 % des patients, que ce soit à l'inclusion ou lors du suivi.

Le site le plus fréquemment infecté, par *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae*/*M. genitalium*/HPV, était l'anus (57 %).

*M. genitalium*, que l'on considérait il y a peu comme un agent émergent d'IST, s'impose comme l'IST la plus fréquente à l'inclusion et la deuxième, après *N. gonorrhoeae*, au cours du suivi.

A notre modeste échelle, nos résultats semblent confirmer l'efficacité du TDF/FTC en PrEP puisqu'aucune séroconversion n'a été diagnostiquée sur les 10,6 mois de suivi moyen. Un seul cas de mauvaise tolérance de PrEP suspectée a été signalé (intolérance digestive).

## B. Gonocoque et PrEP

Dans notre cohorte, les infections d'au moins un site à *N. gonorrhoeae* apparaissent fréquentes, avec 11,79 % de patients infectés à S-3, et une densité d'incidence de 26,2/100 PA.

Quatre-vingt-dix-sept sites infectés à *N. gonorrhoeae* ont été dépistés par TAAN dans notre travail.

Nous avons une faible proportion de cas symptomatiques : 17,5 %, tout site anatomique confondu. 77,8 % des urétrites gonococciques étaient symptomatiques, de même que 19,1 % des cas de gonococcies anales et 2,4 % des pharyngées.

Une culture a été réalisée chez seulement 42,3 % des TAAN-*N. gonorrhoeae* positifs et 25 sont revenues positives à *N. gonorrhoeae*, chez 22 sujets.

Nos résultats sont plutôt rassurants concernant la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques. En effet, les CMI au céfixime, marqueur de choix de sensibilité diminuée aux C3G, restent très basses dans la population d'étude.

Concernant la ceftriaxone, traitement de première intention en France, les CMI sont également très basses, toutes  $\leq 0,016$  mg/L.

Ces données nous éloignent de la menace d'impasse thérapeutique que faisait craindre l'émergence récente de souches de *N. gonorrhoeae* résistantes aux C3G.

Les résistances aux autres classes antibiotiques sont superposables aux tendances nationales hors PrEP, hormis pour les cyclines qui semblent moins touchées dans notre cohorte bordelaise (27,3 % de résistance vs 64 %).

Concernant les fluoroquinolones, 50 % des souches de notre étude présentaient une résistance, contre 40 % à l'échelle nationale.

La résistance aux macrolides était à hauteur de 18,5 % contre 31 % sur les données nationales.

## **II. Forces et faiblesses**

### **A. Forces**

#### **1) Population d'étude**

La population d'étude est un modèle de choix pour étudier les IST, aussi bien sur le plan épidémiologique descriptif que sur le plan microbiologique.

Le dépistage trimestriel des IST chez les usagers de PrEP est l'occasion de diagnostiquer et de traiter un nombre d'IST conséquent. Ces dernières auraient été autrement ignorées et potentiellement transmises aux partenaires sexuels.

Notre cohorte bordelaise a été particulièrement pourvoyeuse d'IST (densité d'incidence de 95,2/100 PA contre 86,9/100 PA dans une cohorte lyonnaise de 211 HSH (4)).

Ainsi, cette population sous PrEP subit une exposition importante aux antibiotiques, notamment aux macrolides, pouvant faire craindre l'émergence de résistances. Parmi les agents communs d'IST, *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium* inquiètent particulièrement car leur fragilité génique les expose à un fort taux de mutation.

## 2) Durée de suivi

La durée de suivi est tout à fait satisfaisante au vu de la mise en place récente de la PrEP en France, de la durée d'incubation courte des infections étudiées et de leur forte incidence.

## 3) Clinique inconstante

Nos données cliniques sur l'infection à *N. gonorrhoeae* sont cohérentes avec celles énoncées dans la littérature (4) : au niveau génital, l'infection se manifeste le plus souvent par un écoulement urétral ou des signes fonctionnels urinaires, alors que l'expression clinique est beaucoup plus rare pour les sites extra-génitaux.

L'atteinte pharyngée était asymptomatique dans la grande majorité des cas de notre cohorte.

Il s'agit pourtant d'un vecteur de transmission majeur de *N. gonorrhoeae* au vu du nombre prépondérant de rapports bucco-génitaux non protégés.

D'autant plus que le pharynx fournit un environnement microbiologique propice au développement de résistance aux C3G, par transfert génétique avec les espèces commensales *Neisseria* qui résident dans la gorge (105).

Cette fréquence élevée de cas asymptomatiques doit donc encourager la poursuite du dépistage multi-sites systématique.

## 4) Respect des recommandations de traitement

La France se démarque des autres pays par son recours à une monothérapie anti-gonococcique par ceftriaxone. Les recommandations thérapeutiques sont régulièrement mises à jour au regard de l'épidémiologie de la résistance de *N. gonorrhoeae*.

Ce travail nous est aussi l'occasion d'évaluer les pratiques cliniques dans notre centre. Les recommandations semblent globalement respectées puisque 82 % des épisodes de *N. gonorrhoeae* ont été traités par ceftriaxone 500 mg DU.

Toutefois, certains cliniciens continuent de prescrire du céfixime en 1<sup>ère</sup> intention devant une urétrite.

En effet, parmi les 15 cas d'urétrite d'étiologie indéterminée signalés dans notre cohorte, cinq sujets ont été traités par céfixime, en ambulatoire.

Ceci pourrait expliquer, en partie, l'augmentation régulière des valeurs de CMI pour cet antibiotique, relevée par le CNR.

## 5) Nouvelles données de résistance de *N. gonorrhoeae* dans la PrEP

Les gonocoques résistants aux C3G appartiennent à la liste des 12 bactéries prioritaires à surveiller, selon un communiqué de l'OMS en 2017 (106).

La détermination de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* passe obligatoirement par une culture avec antibiogramme.

Jusqu'alors, il y avait peu de données disponibles sur les cultures de *N. gonorrhoeae* dans la population sous PrEP.

Dans une sous-étude d'Ipergay (107), sur 57 TAAN positifs à *N. gonorrhoeae*, 28 cultures avaient été demandées (49 %), seules 9 avaient isolé *N. gonorrhoeae* (32 %). Les auteurs ne détaillaient pas les résistances retrouvées.

Notre travail permet notamment de se rassurer quant à l'émergence d'éventuelles souches de *N. gonorrhoeae* résistantes chez cette population sous PrEP.

## B. Faiblesses

### 1) Données manquantes

Nous n'avons pas pu éviter les écueils d'une étude rétrospective ; les quelques données manquantes et les perdus de vue constituent les biais principaux. Cependant les perdus de vue ont été inclus jusqu'à leur date de censure permettant d'avoir une quantité importante de consultations.

De leur côté, les données manquantes restent modestes grâce à un suivi standardisé et rapproché de cette population à risque. Ces données manquantes s'expliquent, d'une part par une traçabilité des données cliniques parfois incomplètes et d'autre part, par la mise en place d'un suivi alterné avec le médecin traitant.

Concernant HPV, la prévalence et l'incidence des condylomes sont probablement sous-estimées dans notre cohorte. Le suivi de ces affections étant souvent fait par les proctologues ou dermatologues.

Toujours du fait du caractère rétrospectif, nous n'avons pas pu imposer la réalisation des TOC (réalisé dans 45,4 % des cas), et encore moins leur délai après la fin du traitement.

Nous savons pourtant que le TOC permet de s'assurer de l'éradication de l'infection et à défaut d'identifier de nouvelles résistances. Faute de temps et de moyens, cette pratique semblait malheureusement difficile à intégrer dans le protocole de suivi classique du patient sous PrEP.

Tous les 3 mois, certains TAAN n'étaient pas réalisés sur tous les sites et pour toutes les bactéries.

L'anamnèse et les convictions médicales du clinicien ont pu orienter la recherche ciblée de certains agents infectieux.

Il existe aussi un biais de déclaration concernant les pratiques sexuelles (par pudeur, oubli, et peur du jugement par exemple), entraînant alors un dépistage erroné en termes de sites à risque.

## 2) Performances diagnostiques des cultures et des TAAN

Nous regrettons le faible nombre de cultures *N. gonorrhoeae* étudiées. Ceci semble être lié soit aux habitudes médicales, soit à des raisons pratiques (nécessité de reconvoquer le patient pour un nouveau prélèvement après positivité du TAAN), alors que les cliniciens avaient été sensibilisés à ce travail et à l'intérêt de la culture. Pourtant, la voie parentérale de l'antibiothérapie de première intention contraint souvent le patient à repasser par la structure de soins. Un nouveau prélèvement pour culture pourrait être réalisé à ce moment-là.

Nous sommes d'ailleurs surpris par la disproportion de positivité des cultures de *N. gonorrhoeae* par rapport au TAAN. Ce phénomène est d'autant plus marqué sur le site pharyngé où seules sept cultures sur les 24 demandées ont réellement détecté *N. gonorrhoeae* alors que 44 TAAN étaient revenus positifs.

Voici quelques hypothèses pouvant expliquer que la culture soit prise en défaut :

- Conditions de réalisation ou d'acheminement du prélèvement inadaptées à la survie de *N. gonorrhoeae*
- Faible inoculum de *N. gonorrhoeae* dans les formes asymptomatiques et/ou extra-génitales

Du fait de l'absence de cultures pharyngées sur le site Saint-André, nous ne pouvons pas commenter l'apport du prélèvement par le médecin (site Pellegrin) par rapport à l'auto-prélèvement (site Saint-André).

### 3) Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Concernant la résistance aux antibiotiques, seules 13 souches sur les 22 étudiées ont été testées pour le céfixime. A visée thérapeutique, le céfixime a été relégué en deuxième intention pour les urétrites et n'est pas retenu pour les infections extra-génitales, selon les dernières recommandations.

Cependant, l'étude de la sensibilité au céfixime est pertinente car c'est la première des C3G atteinte. Suivre la variation de ces CMI au céfixime permet d'anticiper l'émergence de résistances.

L'azithromycine appartient à la liste complémentaire des antibiotiques à tester selon le CA-SFM 2017. Elle n'a ainsi pas été testée sur trois de nos souches.

Sa prescription fréquente, adaptée pour une infection à *C. trachomatis* ou *M. genitalium*, ou en association à la ceftriaxone pour une infection à *N. gonorrhoeae* (selon les recommandations de l'OMS), en fait un antibiotique auquel la population d'étude est particulièrement exposée.

Il semble donc intéressant de poursuivre la surveillance des résistances de *N. gonorrhoeae* aux macrolides.

Il est difficile de comparer l'épidémiologie de la résistance pour la ciprofloxacine puisque les réseaux européens et américains retiennent une CMI > 1 mg/L comme seuil de résistance.

En France, ce seuil correspond à la définition d'une résistance de haut niveau, et la résistance à la ciprofloxacine est retenue pour une CMI > 0,06 mg/L (CA-SFM 2017).

Enfin, la PrEP étant un concept récent, nous n'avons peut-être pas assez de recul pour voir émerger des résistances puisque les pressions de sélection exercées sur ces antibiotiques augmentent avec leur utilisation.

### III. Perspectives

#### A. PrEP

La PrEP s'est montrée extrêmement prometteuse aussi bien dans les essais cliniques, qu'en vie réelle, pour réduire davantage l'incidence du VIH chez les HSH.

Cependant, le nombre de sujets sous PrEP est encore bien sous-optimal par rapport au nombre d'éligibles. Il faut continuer à encourager la démarche de recours à la PrEP chez ces personnes qui font le choix d'assumer leur sexualité et de renforcer leur prévention ; et l'élargir à toutes les populations à risque.

Des auteurs américains ont introduit l'idée de prévention quaternaire (110), qui suggère que les médecins devraient éviter de prescrire des traitements qui mènent indirectement à d'autres problèmes de santé publique. De fait, les médecins ne doivent pas prescrire la PrEP sans l'inclure dans une stratégie globale en santé sexuelle, en insistant notamment sur la place du préservatif, seule méthode de prévention active sur l'ensemble des IST.

L'impact de l'adoption accrue de la PrEP sera certainement révélateur dans les années à venir.

#### B. Prophylaxie post-exposition (PEP) antibactérienne

Une approche complémentaire au dépistage des IST bactériennes serait la PEP antibactérienne.

Une étude pilote récente (111) a démontré une réduction significative des IST bactériennes parmi les HSH randomisés pour recevoir quotidiennement de la doxycycline (OR 0,27 ; IC 95 % 0,09-0,83) par rapport à une intervention comportementale.

En France, un essai randomisé a été mené au cours de la phase ouverte de l'essai ANRS Ipergay (101). L'intervention évaluée était la doxycycline à la demande en prophylaxie post-exposition (monodose de 200 mg, dans les 24h suivant le rapport sexuel à risque) contre placebo. La doxycycline a entraîné une réduction d'incidence de syphilis (73 %) et des infections à *C. trachomatis* (70 %).

Aucun effet n'était cependant noté sur l'incidence d'infections à *N. gonorrhoeae* en lien avec le taux de résistance élevée des souches de *N. gonorrhoeae* aux cyclines et une faible pénétrance de la doxycycline dans le pharynx (112).

Un antibiotique ne peut décemment être recommandé en probabilité si son taux de souches résistantes dépasse les 10 %.

Pour que cette PEP soit pleinement efficace, il faudrait trouver une molécule unique active sur les principaux d'agents d'IST y compris *N. gonorrhoeae*.

De plus, il sera nécessaire d'avoir un recul suffisant quant à l'utilisation systématique d'antibiotiques en termes d'émergence de résistances bactériennes.

### C. Optimisation du dépistage

Il semble judicieux, au regard du nombre prédominant de cas asymptomatiques, de continuer à dépister *N. gonorrhoeae* systématiquement sur les trois sites, sans tenir compte des antécédents ou des pratiques sexuelles déclarées par le patient.

Les TAAN prenant une place majeure dans le dépistage, améliorer leur spécificité sur les sites extra-génitaux paraît fondamental.

Ainsi ne seront traitées que les authentiques infections gonococciques en préservant un usage raisonné des antibiotiques.

Aussi, il serait légitime de penser qu'augmenter la fréquence de dépistage de *N. gonorrhoeae* dans cette population à risque, permettrait de diminuer l'incidence de l'infection.

Certains auteurs comme Kenyon (113) estiment qu'un programme de dépistage intensif peut en effet diminuer l'incidence de *N. gonorrhoeae*, mais au prix d'une augmentation d'environ 11 fois de l'exposition aux antibiotiques (114). Cela pourrait à son tour entraîner une pression de sélection et créer des résistances aux antibiotiques utilisés.

De nouvelles études seraient nécessaires pour évaluer les bénéfices et les effets néfastes sur les résistances et ainsi affiner les recommandations de dépistage de *N. gonorrhoeae* chez les HSH dans les études de PrEP.

## D. Optimisation du traitement

Une enquête comportementale (47) confirme un taux élevé de multi-partenariat dans la population de HSH se traduisant par une connectivité réseau élevée. Les personnes dépistées positives à *N. gonorrhoeae* ont un risque très élevé de réinfection précoce, en partie parce qu'il est peu probable que le ou les partenaires sexuels aient été traités efficacement dans le même temps. Il faut prêter une attention particulière au traitement des cas secondaires avant d'espérer une diminution de l'incidence des cas d'infections à *N. gonorrhoeae*.

Trois nouvelles molécules font l'objet d'études cliniques pour le traitement des infections gonococciques (115):

- la solithromycine, un fluorokétolide, en phase III, s'est montré efficace sur les souches sauvages, MDR et XDR *in vitro*. Il existe cependant un risque de résistance croisée si la souche a une résistance de haut niveau à l'azithromycine (CMI  $\geq$  256 mg/L)
- la zoliflodacine, présente de nouveaux mécanismes d'action. Il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase II non fluoroquinolone avec des avantages semblables à ceux de la solithromycine mais aucune résistance croisée, y compris avec la ciprofloxacine, n'a été mise en évidence.
- la gépotidacine, en phase II, a le même mode d'action que la zoliflodacine.

Nous attendons impatiemment des études de plus grande ampleur et de nouvelles cibles thérapeutiques doivent être recherchées.

## E. Vaccinations

Face à l'émergence de résistances aux antibiotiques, l'intérêt d'un vaccin anti-gonococcique est croissant.

Le développement de vaccins contre *N. gonorrhoeae* reste difficile en raison de sa variabilité génétique, du manque de connaissances sur le type de réponse immunitaire nécessaire à l'immunité protectrice, et de l'absence de modèles animaux robustes qui reproduisent avec précision les maladies causées par cet agent pathogène humain obligatoire (116).

Plusieurs antigènes potentiels de *N. gonorrhoeae* ont pu être identifiés et continuent d'être étudiés, mais aucun vaccin n'est, pour l'heure, commercialisé.

Par contre, la vaccination méningococcique B serait efficace sur *N. gonorrhoeae* grâce à des protéines de paroi communes.

Des chercheurs néo-zélandais ont estimé que le risque d'infection à gonocoque était réduit de 31 % chez des sujets âgés de 15 à 30 ans ayant été vaccinés par rapport à des sujets non vaccinés (117).

Il s'agit là d'une piste prometteuse pour lutter contre la résistance bactérienne de *N. gonorrhoeae* et diminuer durablement la propagation de cette IST.

### F. Poursuite de la surveillance des souches de *N. gonorrhoeae*

La surveillance de la sensibilité du gonocoque demeure primordiale et les instances internationales en semblent convaincues puisque perdurent des réseaux de surveillance tels que GISP et GASP.

Face à l'ascension de la détection par TAAN, il est indispensable de continuer à réaliser des cultures pour adapter la prise en charge individuelle des patients et garder une vision globale de l'épidémiologie de la résistance, en attendant que soient développés et accessibles des tests moléculaires de sensibilité aux antibiotiques (118).

Une surveillance renforcée des souches pharyngées serait particulièrement souhaitable. De même que celle des isolats de *N. meningitidis* car ils pourraient compromettre l'utilisation des C3G dans la prise en charge des gonococcies.

## **CONCLUSION**

La PrEP n'est pas une simple prescription médicamenteuse mais bel et bien un outil incontournable de prévention combinée du VIH et des IST.

Grâce au dépistage fréquent des IST qui l'accompagne, la PrEP permet de diagnostiquer et traiter précocement des IST, même asymptomatiques et ainsi de diminuer probablement à terme leur propagation.

L'infection à *N. gonorrhoeae* est fréquente dans cette population à haut risque sexuel mais demeure, dans la majorité des cas, asymptomatique.

Le recours à la culture, actuel examen de référence pour le diagnostic des infections à *N. gonorrhoeae*, est très insuffisant.

Nos premières données concernant la sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae* chez les usagers de PrEP sont rassurantes ; les taux de résistance aux principales classes d'antibiotiques d'intérêt clinique sont globalement superposables à ceux de la population française hors PrEP.

L'étude attentive en culture de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques doit cependant rester une priorité.

## **REFERENCES**

1. Ndeikoundam N, Viriot D, Fournet N, De Barbeyrac B, Goubard A, Dupin N, et al. Les infections sexuellement transmissibles bactériennes. en France : situation en 2015 et évolutions récentes. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(41-42):738-44.
2. C. Cazanave, M. Deborde, M. Hessamfar. Bulletin de veille sanitaire - Le VIH et les infections sexuellement transmissibles en Nouvelle-Aquitaine Bilan annuel 2016. *Santé Publique France*; 2017.
3. M. Deborde. Enjeux et mise en place des consultations PrEP au chu de bordeaux en 2016, état des lieux a un an [Thèse d'exercice]. Bordeaux; 2017.
4. Fata LL, Cotte L, Godinot M, Pansu A, Gros-lafeige C, Makhloufi D, et al. High Rate of Asymptomatic Bacterial Sexually Transmitted Infections (STIs) in Men who Have Sex with Men on Pre Exposure Prophylaxis (PrEP). *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(suppl 1):S669-S669.
5. Lewis DA. The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2013;89(Suppl 4):iv47-51.
6. Santé Publique France. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 28 novembre 2017. 2017.
7. Pialoux G, Delaugerre C, Cotte L, Raffi F, Cua E, Molina J-M. Pre-exposure prophylaxis: a useful tool to prevent human immunodeficiency virus infection? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):757-67.
8. Freeborn K, Portillo CJ. Does Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention in men who have sex with men (MSM) change risk behavior? A systematic review. *J Clin Nurs.* 2017
9. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):75.
10. Storholm ED, Volk JE, Marcus JL, Silverberg MJ, Satre DD. Risk Perception, Sexual Behaviors, and PrEP Adherence Among Substance-Using Men Who Have Sex with Men: a Qualitative Study. *Prev Sci.* 2017;18(6):737-47.
11. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health.* 2018;175791391877887.
12. Duncan DT, Park SH, Hambrick HR, Dangerfield II DT, Goedel WC, Brewer R, et al. Characterizing Geosocial-Networking App Use Among Young Black Men Who Have Sex With Men: A Multi-City Cross-Sectional Survey in the Southern United States. *JMIR MHealth UHealth.* 2018;6(6):e10316.
13. Marcus JL, Levine K, Grasso C, Krakower DS, Powell V, Bernstein KT, et al. HIV Preexposure Prophylaxis as a Gateway to Primary Care. *Am J Public Health.* 2018;e1-3.

14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir du SNIIRAM. 2018.
15. Groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: prévention et dépistage 2018.
16. ANRS, CNS. Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts actualisation 2015. 2015.
17. European Medicines Agency. Human medicines. Truvada. Key facts. 2018.
18. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, et al. Dose Response for Starting and Stopping HIV Preexposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):804-10.
19. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
20. Haute Autorité de Santé. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par TRUVADA®. 2017
21. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99.
22. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis: AIDS. 2014;28(6):851-9.
23. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372(6):509-18.
24. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171.
25. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, Schechter M, Buchbinder S, Grinsztejn B, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(11):e521-8.
26. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, Cohen SE, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Changes in Kidney Function Associated with Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis Use in the United States Demonstration Project: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;1.
27. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, Donnell D, Nickolas T, Mugo N, et al. Low Risk

- of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *J Infect Dis.* 2016;214(7):1050-7.
28. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. *Lama JR, éditeur. PLoS ONE.* 2014;9(3):e90111.
  29. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study: HPTN 067/ADAPT. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(3):271-9.
  30. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.
  31. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom Effectiveness for HIV Prevention by Consistency of Use Among Men Who Have Sex With Men in the United States: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(3):337-44.
  32. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10013):53-60.
  33. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):411-22.
  34. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science.* 2010;329(5996):1168-74.
  35. Rees H, Delany-Moretlwe S, Baron D, et al. FACTS 001 Phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women [abstract 26LB]. *Program Abstr 2015 Conf Retroviruses Opportunistic Infect CROI Seattle.* 2015;
  36. Delaugerre C, Gatey C, Chaix M-L, Molina J-M. La prévention pré-exposition au VIH-1 par les antirétroviraux, la PrEP. *Virologie.* 2016;20(3):147-57.
  37. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM: *AIDS.* 2018;32(1):95-102.
  38. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(5):540-6.
  39. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):75.

40. Molina J-M, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e402-10.
41. Carlo Hojilla J, Koester KA, Cohen SE, Buchbinder S, Ladzekpo D, Matheson T, et al. Sexual Behavior, Risk Compensation, and HIV Prevention Strategies Among Participants in the San Francisco PrEP Demonstration Project: A Qualitative Analysis of Counseling Notes. *AIDS Behav*. 2016;20(7):1461-9.
42. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, Thomas KK, Ndase P, Mugo N, et al. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1021-8.
43. Golub S et al. 2018; CROI Boston.
44. Hoornenborg E et al. 2018; CROI Boston.
45. Paz-Bailey G, Mendoza MCB, Finlayson T, Wejnert C, Le B, Rose C, et al. Trends in condom use among MSM in the United States: the role of antiretroviral therapy and seroadaptive strategies. *AIDS*. 2016;30(12):1985-90.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. 2017.
47. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, et al. Incidence of Gonorrhea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(5):712-8.
48. Grov C, Whitfield THF, Rendina HJ, Ventuneac A, Parsons JT. Willingness to Take PrEP and Potential for Risk Compensation Among Highly Sexually Active Gay and Bisexual Men. *AIDS Behav*. 2015;19(12):2234-44.
49. Strauss BB, Greene GJ, Phillips G, Bhatia R, Madkins K, Parsons JT, et al. Exploring Patterns of Awareness and Use of HIV Pre-Exposure Prophylaxis Among Young Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav*. 2017;21(5):1288-98.
50. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men: *AIDS*. 2016;30(14):2251-2.
51. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018
52. Jin F, Matthews GV, Grulich AE. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sex Health*. 2017;14(1):28.
53. Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men

- having sex with men. *Liver Int.* 2018
54. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health.* 2018;175791391877887.
  55. Pialoux G, Hamidi M, Danet M, Chas J, Lebrette M, Haneche F, et al. Incidence des infections sexuellement transmissibles (ISTs) et impact de la consommation de nouvelles drogues de synthèse en contexte sexuel (CHEMSEX) dans une consultation PrEP. *Médecine Mal Infect.* 2017;47(4, Supplement):S11.
  56. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. Incidence and Risk Factors for Incident Hepatitis C Infection Among Men Who Have Sex With Men With HIV-1 Infection in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(2):213-7.
  57. Ireland G, Higgins S, Goorney B, Ward C, Ahmad S, Stewart C, et al. Evaluation of hepatitis C testing in men who have sex with men, and associated risk behaviours, in Manchester, UK. *Sex Transm Infect.* 2017;93(6):404-9.
  58. Conseil National du SIDA. Avis sur l'intérêt potentiel du concept de Prophylaxie Pre-Exposition du VIH/SIDA (PrEP). Paris; 2012.
  59. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(1):33-42.
  60. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal Gonorrhea and Chlamydia Reinfection Is Associated With Increased Risk of HIV Seroconversion: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(4):537-43.
  61. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1650-6.
  62. BASHH. BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. 2018.
  63. Brosselin P, Troude P, Shelly M, Benmansour H, Cambau E, Segouin C. Apport du dépistage multi-sites chez les HSH dans le diagnostic des infections à Chlamydia et gonocoque : résultats d'une étude réalisée dans un CeGIDD parisien. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* mars 2018;66:S37.
  64. Allam C, Charre C, Salord H, Fernandez C, Caillon P, Oria F, et al. Dépistage des infections à Neisseria gonorrhoea et Chlamydia trachomatis chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : faut-il prélever systématiquement les 3 sites ? *Médecine Mal Infect.* 2018;48(4):S96.
  65. Farhi D, Dupin N. Infections sexuellement transmissibles. Gonococcies, chlamydioses, syphilis. *Rev Prat.* 2007;57(13):1471-80.
  66. B Chaine, F Lassau, M Janier. Infections à gonocoques: aspects actuels et prise en charge. *Rev Prat.* 2010;60:533-8.
  67. EUCAST - CA-SFM. Recommandations 2017 - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Comité de l'Antibiogramme de la Société

- Française de Microbiologie. 2017.
68. Olshen E, Shrier LA. Diagnostic Tests for Chlamydial and Gonorrheal Infections. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(3):192-8.
  69. Vickerman P, Peeling RW, Watts C, Mabey D. Detection of gonococcal infection : pros and cons of a rapid test. *Mol Diagn J Devoted Underst Hum Dis Clin Appl Mol Biol.* 2005;9(4):175-9.
  70. Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Chlamydial and Gonococcal Infections of the Oropharynx and Rectum in Men Who Have Sex With Men: *Sex Transm Dis.* 2008;35(7):637-42.
  71. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. 2010.
  72. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Deagas M, Pappas M. Screening for Gonorrhea and Chlamydia: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
  73. Rouanes N, Sanchez R, Cazanave C. Monoarthrite septique à gonocoque : difficultés diagnostiques et intérêt de la PCR dans le liquide articulaire. *Rev Médecine Interne.* 2018;39(1):54-6.
  74. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Biologie médicale: nomenclature des actes. 2018.
  75. Bignell C, Unemo M, The European STI Guidelines Editorial Board, Radcliffe K, Jensen JS, Babayan K, et al. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2013;24(2):85-92.
  76. Nakayama S, Shimuta K, Furubayashi K, Kawahata T, Unemo M, Ohnishi M. New Ceftriaxone- and Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain with a Novel Mosaic *penA* Gene Isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4339-41.
  77. Unemo M, del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. In: Scheld WM, Hughes JM, Whitley RJ, éditeurs. *Emerging infections 10* [Internet]. American Society of Microbiology; 2016. p. 213-37.
  78. Lee S-G, Lee H, Jeong SH, Yong D, Chung GT, Lee YS, et al. Various *penA* mutations together with *mtrR*, *porB* and *ponA* mutations in *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime or ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):669-75.
  79. Liao M, Gu W-M, Yang Y, Dillon J-AR. Analysis of mutations in multiple loci of *Neisseria gonorrhoeae* isolates reveals effects of PIB, PBP2 and MtrR on reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(5):1016-23.
  80. Whiley DM, Jacobsson S, Tapsall JW, Nissen MD, Sloots TP, Unemo M.

- Alterations of the pilQ gene in *Neisseria gonorrhoeae* are unlikely contributors to decreased susceptibility to ceftriaxone and cefixime in clinical gonococcal strains. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2543-7.
81. Olesky M, Zhao S, Rosenberg RL, Nicholas RA. Porin-mediated antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: ion, solute, and antibiotic permeation through PIB proteins with penB mutations. *J Bacteriol.* 2006;188(7):2300-8.
  82. Igawa G, Yamagishi Y, Lee K-I, Dorin M, Shimuta K, Suematsu H, et al. *Neisseria cinerea* with High Ceftriaxone MIC Is a Source of Ceftriaxone and Cefixime Resistance-Mediating penA Sequences in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62(3).
  83. Zhao S, Duncan M, Tomberg J, Davies C, Unemo M, Nicholas RA. Genetics of Chromosomally Mediated Intermediate Resistance to Ceftriaxone and Cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3744-51.
  84. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1273-80.
  85. CNR des gonocoques. Rapport d'activité 2016. 2017.
  86. Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-Level Azithromycin Resistance Occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a Result of a Single Point Mutation in the 23S rRNA Genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3812-6.
  87. Golparian D, Shafer WM, Ohnishi M, Unemo M. Importance of Multidrug Efflux Pumps in the Antimicrobial Resistance Property of Clinical Multidrug-Resistant Isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3556-9.
  88. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587-613.
  89. Pachulec E, van der Does C. Conjugative Plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*. Otto M, éditeur. *PLoS ONE.* 2010;5(4):e9962.
  90. Hu M, Nandi S, Davies C, Nicholas RA. High-Level Chromosomally Mediated Tetracycline Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Results from a Point Mutation in the rpsJ Gene Encoding Ribosomal Protein S10 in Combination with the mtrR and penB Resistance Determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(10):4327-34.
  91. Folster JP, Johnson PJT, Jackson L, Dhulipali V, Dyer DW, Shafer WM. MtrR Modulates rpoH Expression and Levels of Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 2009;191(1):287-97.
  92. Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Strain with High-Level Resistance to Spectinomycin Due to a Novel Resistance Mechanism (Mutated Ribosomal Protein S5) Verified in Norway.

- Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(2):1057-61.
93. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* Initiating a Future Era of Untreatable Gonorrhea?: Detailed Characterization of the First Strain with High-Level Resistance to Ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3538-45.
  94. Camara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1858-60.
  95. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon J-AR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLOS Med.* 2017;14(7):e1002344.
  96. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement & Profiles. 2018.
  97. European Center for Disease prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Disease: Gonorrhoeae 2016.
  98. Rénago. Rapport de résistance de *Neisseiria gonorrhoeae* en 2017. 2017.
  99. WHO, Department of Reproductive Health and Research. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. 2016. 2016.
  100. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137.
  101. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet.* 2007;369(9560):482-90.
  102. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *Ratner AJ, éditeur. PLoS ONE.* 2010;5(3):e9836.
  103. ECN Pilly. Infections sexuellement transmissibles (IST): gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humains (HPV), trichomonose. 2018.
  104. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles - Gonococcie. 2016.
  105. Lewis DA. Will targeting oropharyngeal gonorrhoea delay the further emergence of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains? *Sex Transm Infect.* 2015;91(4):234-7.
  106. Organisation Mondiale de la Santé. Liste OMS des agents pathogènes

- prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques. 2017.
107. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):308-17.
  108. Taha M-K, Claus H, Lappann M, Veyrier FJ, Otto A, Becher D, et al. Evolutionary Events Associated with an Outbreak of Meningococcal Disease in Men Who Have Sex with Men. Lin B, éditeur. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0154047.
  109. Deghmane A-E, Hong E, Taha M-K. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):95-8.
  110. Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag*. 2015;4(2):61-4.
  111. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men Who Continue to Engage in High-Risk Sex: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Sex Transm Dis*. 2015;42(2):98-103.
  112. Siguier M, Molina J-M. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections: Promises and Perils. *ACS Infect Dis*. 2018;4(5):660-3.
  113. Kenyon C. Risks of Antimicrobial Resistance in *N. gonorrhoeae* Associated with Intensive Screening Programs in Pre-Exposure Prophylaxis Programs. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):154-5.
  114. Kenyon C, Buyze J, Hens N. Modelling the spread of gonorrhoea in an msm population. *Epidemiol Monit Eval*. 2017;A109.2-A109.
  115. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):e235-79.
  116. Edwards JL, Jennings MP, Seib KL. *Neisseria gonorrhoeae* vaccine development: hope on the horizon? *Curr Opin Infect Dis*. 2018;1.
  117. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*. 2017;390(10102):1603-10.
  118. Low N, Unemo M. Molecular tests for the detection of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae*: when, where, and how to use? *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):45-51.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Bilan de suivi trimestriel sur le site Pellegrin



**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales**  
4<sup>ème</sup> aile 3 – Pôle médecine  
Tél : 05 56 79 55 23 (Secrétariat)  
Fax : 05 56 79 61 73

**Groupe hospitalier Pellegrin**  
Place Amélie Raba-Léon  
33076 Bordeaux Cedex  
Téléphone : 05 56 79 56 79



Bordeaux, le



**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales**  
4<sup>ème</sup> aile 3 – Pôle médecine  
Tél : 05 56 79 55 23 (Secrétariat)  
Fax : 05 56 79 61 73

**Groupe hospitalier Pellegrin**  
Place Amélie Raba-Léon  
33076 Bordeaux Cedex  
Téléphone : 05 56 79 56 79



Bordeaux, le

Dr Charles CAZANAVER



Dr Charles CAZANAVER



### Bilan PrEP (initial, M7, puis tous les six mois)

#### Bilan sanguin :

- NFS
- Ionogramme sanguin
- Urée, créatininémie, clairance de la créatinine
- Phosphorémie (= phosphates sériques)
- Sérologies VHA, VHB, VHC, VIH
- TPHA, VDRL

#### Ecouvillon pharyngé :

- PCR *Chlamydia trachomatis* / gonocoque
- PCR *Mycoplasma genitalium*

#### Auto-écouvillonnage anal :

- PCR *Chlamydia trachomatis* / gonocoque
- PCR *Mycoplasma genitalium*

#### 1<sup>er</sup> jet d'urines :

- PCR *Chlamydia trachomatis* / gonocoque
- PCR *Mycoplasma genitalium*

#### Echantillon d'urines :

- Recherche sang, sucre,
- Rapport protéinurie/créatininurie

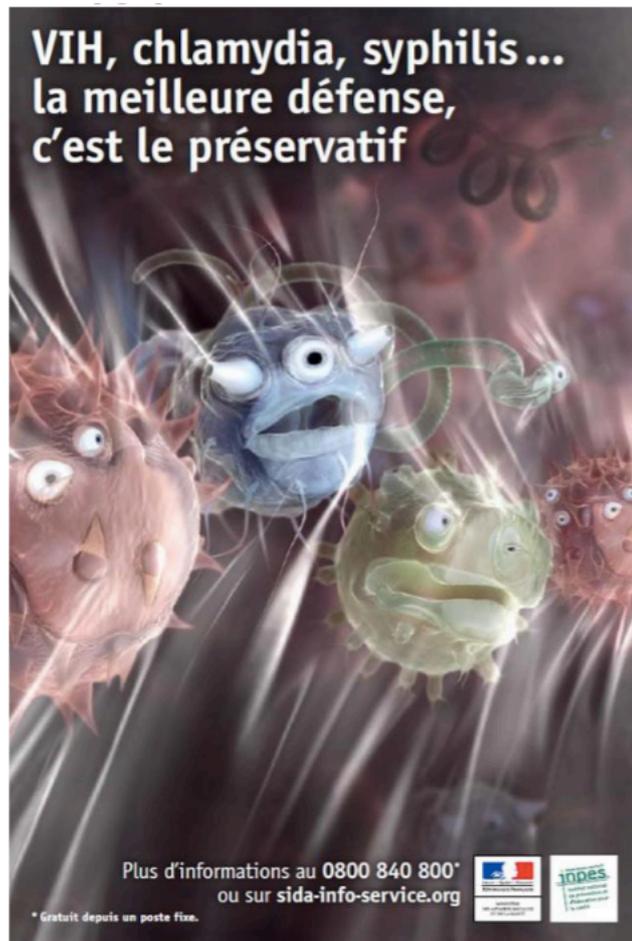
### Bilan de suivi PrEP (M1, M4, M10, M16, M22...)

- Urée, créatininémie, clairance de la créatinine
- Phosphorémie (= phosphates sériques)
- Sérologie VIH

## Annexe 2 : Bilan de suivi trimestriel sur le site Saint-André

Etiquette du patient :	<b>CALENDRIER DE SUIVI des personnes sous PrEP</b>	Médecin référent :								
	de S-3 à M 21									
	Tél service : 05-56-79-57-33	SA014E								
DATE du RDV	S-3	J 0	M 1	M 3	M 6	M 9	M 12	M 15	M 18	M 21
EXAMENS BIOLOGIQUES	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
URÉE, PHOSPHATASES SÉRIQUES, ALAT, CREAT, MORD	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SÉROLOGIE VIH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SÉROLOGIE VHA (en fonction du profil vaccinal)	✓									
SÉROLOGIE VHB (en fonction du profil vaccinal)	✓									
SÉROLOGIE VHC	✓				✓		✓		✓	
SÉROLOGIE SYPHILIS (TPHA VDRL)	✓				✓		✓		✓	
BILAN URINAIRE : (sang, sucre, rapport protéinurie/créatininurie)	✓				✓		✓		✓	
BILAN URINAIRE POUR PCR : ( <i>Chlamydiae trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> )	✓				✓		✓		✓	
AUTO-ÉCOUVILLONNAGE ANAL POUR PCR : ( <i>Chlamydiae trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> )	✓				✓		✓		✓	
AUTO-ÉCOUVILLONNAGE PHARYNGÉ POUR PCR : ( <i>Chlamydiae trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> )	✓				✓		✓		✓	
Bêta-HCG SANGUINE (si femme en âge de procréer)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VACCINATION HEPATITE A										
VACCINATION HEPATITE B										
La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant un facteur de risque d'altération de la fonction rénale. Nouveau screening des IST s'il était positif sur le bilan précédent ou si symptomatologie clinique.										

**Annexe 3 : Campagne publicitaire INPES décembre 2013**



**Annexe 4 : Éventail de Prévention AIDES**



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

# Le gonocoque chez les usagers de PrEP, étude observationnelle sur 30 mois à partir de la cohorte bordelaise

## **RESUME**

### **Introduction :**

La prophylaxie pré-exposition du VIH (PrEP) s'est imposée comme un outil de prévention combinée du VIH chez les populations à haut risque de transmission sexuelle.

Grâce au suivi qui l'accompagne, la PrEP permet de dépister et traiter précocement des infections sexuellement transmissibles (IST). Les usagers de PrEP subissent une exposition accrue aux antibiotiques (AB), faisant craindre l'émergence de résistance, notamment chez *Neisseria gonorrhoeae*. Le but de cette étude est d'évaluer la prévalence, l'incidence et la résistance aux AB des infections à *N. gonorrhoeae* chez les usagers de PrEP.

### **Matériels et méthodes :**

Étude monocentrique au CHU de Bordeaux de janvier 2016 à juin 2018. A chaque consultation, était proposée une détection systématique multi-site (anus, premier jet d'urine, pharynx) de *N. gonorrhoeae* par technique d'amplification d'acides nucléiques (TAAN), Aptima Combo2 Hologic® (GenProbe). Des usagers avec TAAN-*N. gonorrhoeae* positifs ont été prélevés pour une culture.

### **Résultats :**

229 personnes ont été incluses dont 226 hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH). La durée médiane de suivi était de 9 mois. A l'inclusion, 27 des 229 patients (11,8 %) avaient une infection à *N. gonorrhoeae*. Le pharynx était le site le plus souvent infecté (n=17). Durant le suivi, 53 cas de gonococcies ont été diagnostiqués, majoritairement anales. Seuls 17,5 % des sujets étaient symptomatiques. Parmi les 44 cultures réalisées, 19 étaient négatives. Seulement 3 souches étaient sauvages et 19 présentaient au moins une résistance acquise. Deux souches sur 22 (9,1 %) et 16/22 (72,7 %) étaient respectivement résistantes et intermédiaires à la pénicilline G, dont 2 avec présence d'une pénicillinase. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le céfixime et la ceftriaxone étaient toutes  $\leq 0,016$  mg/L. Onze souches (50 %) étaient résistantes aux fluoroquinolones, 6 (27,3 %) aux cyclines et 4 (18,2 %) aux macrolides.

### **Conclusion :**

Les CMI du céfixime et de la ceftriaxone des souches de *N. gonorrhoeae* restent très basses chez les usagers de PrEP. Les résistances aux autres classes antibiotiques sont superposables aux tendances nationales, hormis pour les cyclines, moins touchées dans notre cohorte (27,3 % vs 64 %). La faible proportion de cas symptomatiques encourage la poursuite du dépistage multi-sites systématique.

DISCIPLINE : Maladies Infectieuses

MOTS-CLES : Prophylaxie pré-exposition au VIH - Infections sexuellement transmissibles – *Neisseria gonorrhoeae* - Résistance aux antibiotiques

UFR DES SCIENCES MEDICALES – UNIVERSITE DE BORDEAUX