



HAL
open science

Mycoplasma genitalium chez les HSH à l'ère de la PrEP. Prévalence, incidence, évolution de la résistance aux antibiotiques et de la prise en charge thérapeutique

Maïlys Ducours

► To cite this version:

Maïlys Ducours. Mycoplasma genitalium chez les HSH à l'ère de la PrEP. Prévalence, incidence, évolution de la résistance aux antibiotiques et de la prise en charge thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02419495

HAL Id: dumas-02419495

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02419495>

Submitted on 19 Dec 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 2019

Thèse n° 3044

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

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 juin 2019 par

Maïlys DUCOURS
Née le 04/12/1990 à Agen

Mycoplasma genitalium chez les HSH à l'ère de la
PrEP

Prévalence, incidence, évolution de la résistance aux
antibiotiques et de la prise en charge thérapeutique

Directeur de thèse :
Professeur Charles CAZANAVE

Membres du jury

- Monsieur le Professeur Michel DUPON : Président du jury
- Madame le Professeur Cécile BÉBÉAR : Membre du jury
- Monsieur le Professeur Didier NEAU : Membre du jury
- Madame le Docteur Sabine PEREYRE : Membre du jury
- Monsieur le Docteur Patrick RISPAL : Membre du jury
- Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE : Directeur et membre du jury

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Michel Dupon, président du jury

C'est un honneur pour moi que vous soyez président de mon jury de thèse. Mon stage en tant qu'externe dans votre service a largement influencé mon orientation vers le DESC de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Je vous remercie d'avoir accepté ma candidature une fois interne. J'ai un immense respect pour le médecin que vous êtes. J'ai énormément appris à vos côtés, et j'espère poursuivre cet apprentissage pendant mon clinicat.

A Madame la Professeure Cécile Bébéar, membre du jury

Je vous remercie d'avoir examiné et jugé ce travail. J'ai hâte d'enrichir mes connaissances à vos côtés. Merci d'avoir accepté que j'effectue mon dernier stage en tant qu'interne dans votre service.

A Monsieur le Professeur Didier Neau, membre du jury

Externe, j'assistais à vos conférences pour la préparation aux ECN, et la médecine semblait limpide lorsque vous en parliez. Votre pédagogie n'a d'égal que votre gentillesse et votre bienveillance. Les six mois passés à vos côtés ont été aussi enrichissants sur le plan professionnel qu'humain. Je vous remercie de votre confiance lors des quelques semaines d'absence d'Arnaud, où vous m'avez montré un aperçu de mon futur rôle de chef de clinique. J'espère continuer à travailler avec vous pendant mon clinicat.

A Madame le Docteur Sabine Pereyre, membre du jury

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. L'aide que vous m'avez apporté au cours de mes travaux sur *Mycoplasma genitalium* a été précieuse, merci. J'espère continuer à apprendre de vous au cours du prochain semestre.

A Monsieur le Docteur Patrick Rispal, membre du jury

Patrick, c'est un grand honneur et une joie immense de t'avoir dans mon jury. C'est toi le premier qui m'a donné la vocation d'interniste lors de mon stage infirmier dans ton service. Merci pour les 12 mois fabuleux passés à tes cotés en tant qu'interne, pour ces visites pédagogiques (entre autre), et ton humour inégalable. Merci pour ta confiance qui m'a aidé à grandir. Merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse plus sereinement en adaptant mon emploi du temps. Tu représentes plus qu'un chef pour moi, tu fais partie de ma vie, même de loin, depuis mon plus jeune âge. Tu es brillant, et tu resteras toujours un modèle au cours de ma vie professionnelle.

A Monsieur le Professeur Charles Cazanave, directeur de thèse et membre du jury

Charles, je te remercie pour ta confiance, et pour cette thèse qui m'a permis d'élargir mes connaissances. Merci pour tous les autres travaux auxquels tu m'as permis de participer, dans le cadre de cette thèse et ailleurs. Cela a demandé beaucoup de travail, cela n'a pas toujours été facile, mais ta rigueur et ton investissement ont permis à chaque projet d'aboutir, et de m'enrichir. Merci d'avoir accepté que je sois ta chef de clinique, les deux années à venir sont une nouvelle aventure que je suis prête à relever. Tu es passionné par ton travail, et, malgré un emploi du temps digne de celui d'un ministre, tu conserves une bienveillance absolue envers tes patients, un modèle à suivre pour moi. J'espère te voir un jour à Cauderou pour La course des sables !

A Monsieur le Docteur Arnaud Desclaux, rapporteur de thèse

Arnaud, merci pour ton implication dans ma thèse, et pour ton niveau d'anglais ! Avoir été ton interne pendant 6 mois m'a permis d'observer qu'avec un savant mélange d'intelligence, de pédagogie, de patience, de bienveillance, et d'organisation, on devient un super chef de clinique !

Aux personnes indispensables à la réalisation de cette thèse

A Laure, aux heures merveilleuses et inoubliables passées sur le recueil de données, et à **Mathieu Deborde**, qui avait initié ce recueil et qui a participé à la relecture de ma thèse.

A Isabelle et Cédric, pour leur aide inestimable dans la gestion des résultats et la prise en charge des patients, malgré la distance.

A Chloé Le Roy, actrice fondamentale dans notre travail sur *Mycoplasma genitalium*. Merci pour ta gentillesse, et ta patience lors de mes (nombreuses) questions sur les éléments techniques que je ne maîtrisais pas.

A Fabien Le Marec, qui a effectué les statistiques à partir de notre recueil de données.

A l'ensemble des soignants, médecins et équipes para-médicales que j'ai rencontré au cours de mon internat ; vous avez tous contribué à me faire grandir, et j'espère que vous serez fiers du médecin que je vais devenir. Certains services, certaines rencontres, ont été particulièrement marquants :

A l'unité 26 ; ces 6 premiers mois d'internat m'ont définitivement changé, humainement et professionnellement. Ce semestre aurait été un véritable enfer sans votre gentillesse, votre bienveillance, votre humanité, votre bonne humeur, vos facéties. Vous serez toujours une deuxième famille pour moi. **Marie-Anne**, je te serai éternellement reconnaissante ; tu m'as donné les clés pour être une bonne interne, un bon médecin ; ton humanité, envers les patients, et à mon égard dans les moments difficile du stage font autant mon admiration que ta rigueur et ta capacité à gérer toutes les situations cataclysmiques que peut connaître l'unité 26 dans le calme et la sérénité.

Au service de médecine interne d'Agen ; vous êtes mon service de cœur, dans mon Lot-et-Garonne natal. C'était un plaisir de se lever tous les matins pour vous retrouver, tous autant que vous êtes : les secrétaires, aussi efficaces que gentilles, l'équipe para-médicale, toujours de bonne humeur (et qui a un gout certain pour les décorations de Noël), les médecins, j'ai appris de chacun de vous : Mr Dupon, Mme Traissac, Mr Imbert, Mme Grosleron, et Manon ! J'ai adoré mes deux semestres en votre compagnie, le vent de folie qui soufflait parfois dans la salle de soins au rythme de chansons hautement intellectuelles, et les moments partagés ensemble. Les mots sont insuffisants pour traduire l'amour que j'ai pour le P6 ! **Manon**, ces six mois avec toi ont été géniaux ! Tu es calme et sereine, tu m'as permis d'apprendre à avoir du recul professionnellement et personnellement. Merci pour ta gentillesse. Tu es un jeune médecin, mais déjà un modèle à suivre pour moi. A bientôt en novembre pour l'aventure du clinicat !

Au 4^{ème} étage de Pellegrin, que je vais retrouver dans quelques mois ; à l'ensemble des équipes paramédicales, vous êtes tous supers ! **A Hervé**, pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes compétences médicales immenses que tu es toujours heureux de partager, ton sang-froid et ton amour du cinéma ; **à Alexandre**, pour tes connaissances qui semblent inépuisables, et que tu partages volontiers ; **à Gaëtane et au Dr Dauchy**, pour ces quelques semaines passées avec vous en hospitalisation conventionnelle et en hôpital de jour ; **à l'équipe de « trop' »**, **au Pr Malvy**, **au Dr Receveur**, **au Dr Pistonne**. **A Gigi et Amandine ainsi qu'à l'ensemble des secrétaires**, pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre bonne humeur.

A Laurent Rubio, tu fais partie des médecins qui m'inspirent depuis que je suis petite.

A Adrien, merci de m'avoir aidé pendant tout mon cursus, en particulier pendant ma P1 et en D4. Et surtout merci de m'avoir donné LE secret de la réussite en P1. Les Rispal de père en fils sont une source d'inspiration pour moi.

A ma famille, si chère à mon cœur, mon pilier

A mes parents ; merci pour votre amour inconditionnel ; merci de m'avoir donné la plus belle des enfances, puis les clés pour me construire une vie d'adulte heureuse et épanouie ; merci pour votre soutien indéfectible et les sacrifices que vous avez fait pour moi, en particulier au cours de ces 11 dernières années ; ma réussite est aussi la vôtre.

A mon frère ; je t'aime même si on le dit peu ; je n'aurai pu avoir de meilleur petit frère que toi ; je garde précieusement en mémoire ces moments partagés durant notre jeunesse. Je sais qu'il y en a encore beaucoup à venir, et **Pauline** sera aussi de la partie. Mille merci pour ta patience, ta compréhension et ta gentillesse au cours de mes études de médecine.

A mes grands-parents, plus particulièrement à Mamette et Mité, ambassadrices de **Papette et Guy**. Vous avez été formidables, chacune à votre manière. **Mamette**, pour notre amour commun de la famille

et des moments de partage, pour Noël, pour Fort Boyard et pour Talmont. **Mité**, pour ces vacances parisiennes et lot et garonnaises au rythme de la compagnie créole.

A ma marraine et à mon parrain, qui n'auraient pu mieux être choisis. Vous avez tous les deux veillé sur moi à votre manière depuis que je suis petite. Et à ceux qui sont à vos côtés : **Marie-Claire**, « la vieille tante qui offrait des charentaises à Noël », ma tata ; à **Tatie Jaqueline et à Mike**, j'aimerais parler l'anglais aussi bien que toi le français.

Aux Poizac, François, Karine, Bérénice, ma filleule, et Mathilde ; vous avez permis que la famille se féminise, MERCI ! Merci pour les moments partagés avec vous, notamment au Pays Basque. Je ressors toujours heureuse de ces anniversaires.

A mes cousins et ceux qui les accompagnent :

Etienne, comme un grand frère pour moi, et ses légendaires « Règles officielles du UNO », **Déborah et Baptiste**, le petit nouveau de la famille

Mathieu et Brice, mes GRANDS cousins, **Marine et Audrey, Aubin et Sasha**

Et **Mathias**, mon PETIT cousin ; merci pour ces actualisations littéraires, j'ai failli passer à côté de trésors !

A la famille Castano, Domi et Joelle, j'adore vous retrouver, et écouter les histoires que vous avez à nous raconter, toujours avec beaucoup d'humour ! Merci pour votre aide, en particulier lors de ma première année (malgré la tarentule au-dessus de la tête de lit !)

A tante Suzanne.

A mes amis, qui seront cités par ordre chronologique d'apparition pour éviter toute jalousie :

Aux amies de toujours, Astrid, mon autre filleule, et Laetitia ; à l'école Saint Christophe, au KT, aux Disney, à Titanic, aux cours de danses, aux vacances à Mimizan et au ski, et SURTOUT aux goûters d'anniversaires, et aux tartes aux fraises avec BEAUCOUP de chantilly !

A (Mar)lon, Mél(anie), Fanny, Benjamin, les amis de collège-lycée. Marion, à nos cours de danse, de musique, de solfège, à nos concerts et nos spectacles, à nos conversations MSN à n'en plus finir, aux crunchs rugbystiques ; Mélanie, aux après-midis « code-karaté », je suis à jamais ton otarie ; Fanny, à nos retrouvailles au salon de thé ; Benjamin, à ton flegme naturel ! Grâce à vous, je n'oublierai jamais mon été post P1 !!!

Aux amis de médecine

Marguerite-Marie, Paul-Maxime, Tom, nous nous sommes perdus de vue, mais je vous dois une grande partie de ma réussite en première année

Marine, nous nous comprenons parce que nous sommes issues du même moule, comme deux sœurs ; merci pour cette amitié qui dure depuis plus de 10 ans, et qui continue à vivre malgré les kilomètres qui nous séparent

Justine, pour ta mauvaise foi, ton amour du sport, tes regards noirs et tes fringales

Delphone, ma co-guide lors de nos voyages, ma partenaire de cinéma

Maëva, et avec elle Quentin, ses parents et sa sœur ; je me sens avec vous comme en famille. Te rencontrer a été la meilleure chose qui me soit arrivée pendant mon externat ! A nos conversations sans fin sur la vie, le sport, les livres, les séries. Merci pour ton soutien et ta présence lors des moments difficiles. Tu es parfaite quoi que tu en dises, ne change pas.

A Fabienne, et à nos retrouvailles annuelles à l'aéroport !

A Maelig et Mélanie, mes co-internes de premier semestre devenues des amies ; nous avons vécu tant de choses en six mois que cela ne pouvait s'arrêter là ! Je sais que quoi qu'il se passe nous nous retrouverons toujours à papoter autour d'un verre ou d'une pizza chez Peponne comme si nous nous étions quittées la veille

A Asma, rencontre agenaise ; la personne la plus marseillaise que je connaisse ; des propos toujours dans la mesure et la modération, et de bonne foi. A nos cultures, semblables et différentes à la fois et qui nous rapprochent.

A Laure, sans qui ce stage en dermatologie n'aurait pas été le même ! A nos craquages sur Kendji et Keen'v dans notre bulle, à nos semi-marathons et nos gouters ! Tu seras mon modèle en tant que CCA novice !

A Vivi, aux capuccino Milka du relai H, aux menus spéciaux à l'internat et à la bonne humeur de la mama qui nous servait.

A Justine, et Arnaud, grâce à qui la gériatrie a été plus facile à vivre. Aux gardes sur XA, aux plateaux moulinsés-mixés, aux KO par déambulateur à 20h et autres situations improbables qui ne peuvent exister que dans ce service, aux frites, aux cookies du relai H, aux contres visites Tartufesques ; et, évidemment, allez le SUA !!!

A tous mes co-internes, et en particulier :

A Camille, Ines et Gael, co-internes de promo, pour nos déjeuners au Petit Québec lors des cours

A Altéa, Marie, Laure, Elsa et Emilie, co-internes de maladies infectieuses

A Pauline et Cédric, mes supers co-internes au C1, ex G2 ; merci de m'avoir supporté, et d'avoir rendu l'hôpital de jour plus vivable !

A Fanny, que je ne remercierai jamais assez pour m'avoir facilité la vie au cours des mois de préparation de ma thèse et de mon mémoire. Grâce à toi ce semestre a été magique ! N'oublie jamais que tu es un super médecin, et une nana encore plus extraordinaire ! On mangera une pizza quand nous serons allées courir ... ! Piou-piou !

Et enfin **à David**, mon amour ; merci pour tout ce que tu m'apportes, merci de me rendre si heureuse et si comblée ; merci pour ton soutien inconditionnel ces derniers mois. Tu es extraordinaire. Je t'aime.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
FIGURES ET TABLEAUX.....	4
<u>INTRODUCTION</u>	5
<u>PARTIE I : CONTEXTE</u>	7
1. La prophylaxie pré-exposition (PrEP)	8
1.1. Définition.....	8
1.2. Pourquoi a-t-elle été développée ?	8
1.3. Démonstration de son efficacité, résultats des principales études chez les HSH	10
1.4. Modalités de prescription	11
1.4.1. <i>Molécules</i>	11
1.4.2. <i>Indications</i>	11
1.4.3. <i>Contre-indications</i>	12
1.4.4. <i>Schémas de prise</i>	12
1.4.5. <i>Modalités de suivi</i>	14
1.4.6. <i>Effets indésirables</i>	15
1.5. Etat des lieux en France et dans le monde	16
2. Infections sexuellement transmissibles et PrEP, le revers de la médaille	17
2.1. Augmentation de la prévalence des IST au cours de la PrEP : études générales	17
2.2. Augmentation des IST au cours de la PrEP : étude préliminaire bordelaise.....	21
2.3. Dépistage des IST au cours de la PrEP, une nécessité	23
3. <i>Mycoplasma genitalium</i>	24
3.1. Description bactériologique des mycoplasmes.....	24
3.2. Epidémiologie	24
3.3. Manifestations cliniques.....	26
3.4. Diagnostic.....	26
3.5. Résistance aux antibiotiques	28
3.5.1. <i>Résistances naturelles</i>	28
3.5.2. <i>Résistances acquises</i>	28
3.6. Traitement : les dernières recommandations de 2016 des Sociétés Européenne et Française de Dermatologie et Vénérologie sont-elles encore d'actualité ?.....	30

<u>PARTIE II : ARTICLE</u>	32
Incidence and antimicrobial resistance of sexually transmitted infections during PreExposure Prophylaxis for HIV: a worrying outcome at two years!	
<u>PARTIE III : ETUDE PILOTE SUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS RECTALES A MYCOPLASMA GENITALIUM</u>	44
1. Justificatif de l'étude	45
2. Matériel et méthodes	46
3. Résultats	48
4. Discussion	54
<u>PARTIE IV : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DE MYCOPLASMA GENITALIUM, UNE NECESSITE</u>	56
1. Les dernières recommandations de 2018	57
1.1. Recommandations australiennes d'après l'« Australasian Sexual Health Alliance »	57
1.2. Recommandations anglaises de la «British Association Of Sexual Health and HIV » ..	58
2. Principaux résultats de nos travaux	59
2.1. <i>Mycoplasma genitalium</i> chez les HSH, une épidémiologie particulière	59
2.2. Quelle attitude adopter chez les personnes asymptomatiques ?.....	60
3. Vers une impasse thérapeutique ? La minocycline et la sitafloxacin constituent-elles des alternatives ?	61
3.1. La minocycline	61
3.2. La sitafloxacin	62
CONCLUSIONS.....	64
REFERENCES	65
ANNEXES.....	72

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARNr : ARN ribosomique
CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, des hépatites virales et des IST
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Confiance Interval
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNR : Centre National de Référence
Ct : *Chlamydia trachomatis*
CT : Cycle Threshold
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
FRET : Fluorescence Resonance Energy Transfer
FTC : Emtricitabine
GH : Groupe Hospitalier
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HPV : Human Papilloma Virus
HSH : Homme ayant des rapports Sexuels avec les Hommes
IC : Intervalle de Confiance
IQR : Interquartile Range
IST : Infection Sexuellement Transmissible
Mg : *Mycoplasma genitalium*
MIC : Minimum Inhibitory Concentration
NA : Non Amplifiable
Ng : *Neisseria gonorrhoeae*
NRC : National Center Reference
ONU : Organisation des Nations Unies
PA : Personnes Années
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDS : Praticien Du Sexe
PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition, Pre Exposure Prophylaxis
PY : Person Year
RR : Risque relatif, Relative Risk
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMIT : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
STD : Sexually Transmitted Disease
STI : Sexually Transmitted Infection
TAAN : Technique d'Amplification des Acides Nucléiques
TAF : Ténofovir Alafénamide
TasP : Treatment as Prevention
TDF : Ténofovir Disoproxil Fumarate
TMA : Transcription Mediated Amplification
TOC : Test Of Cure
TPE : Traitement Post Exposition
VHA : Hépatite Virale A
VHB : Hépatite Virale B
VHC : Hépatite Virale C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Figures et tableaux

Figure 1, page 9 : Nombre de découvertes de séropositivité par mode de contamination et par lieu de naissance en France entre 2010 et 2017

Figure 2, page 10 : synthèse d'efficacité des essais de PrEP dans les deux sexes

Figure 3, page 15 : comparaison des différents effets indésirables entre les personnes sous PrEP et le bras contrôle

Figure 4, page 16 : nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP par mois entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018

Figure 5, page 17 : méta analyse des études d'incidence des IST chez les HSH usagers de PrEP *versus* les autres HSH

Figure 6, page 18 : synthèse de l'effet de la PrEP sur l'incidence des IST (méta analyse de 8 essais de PrEP)

Figure 7, page 19 : facteurs associés à la survenue d'IST dans les 12 mois après l'initiation de la PrEP

Figure 8, page 20 : évolution du nombre d'infections à Ct et à gonocoque entre 2004 et 2017

Figure 9, page 21 : évolution du nombre de syphilis précoces en France entre 2004 et 2016

Figure 10, page 22 : prévalence et incidence des principales IST par site anatomique

Figure 11, page 22 : évolution du nombre d'IST par type et site anatomique au cours du suivi

Figure 12, page 46 : charge bactérienne (log₁₀) de Mg au niveau urinaire avant et après doxycycline

Figure 13, page 47 : résumé de la prise en charge thérapeutique au cours de l'étude

Figure 14, page 49 : répartition des 28 patients au diagnostic

Figure 15, page 57 : recommandations anglaises pour le traitement des infections non compliquées à Mg

Tableau 1, page 40 : tableau de l'article

Tableau 2, page 50 : synthèse des résultats

Tableau 3, page 52 : évolution des PCR, de la résistance aux macrolides et de la charge bactérienne chez les patients sensibles (ou non amplifiable) aux macrolides

Tableau 4, page 54 : évolution de la résistance aux macrolides chez les patients présentant un prélèvement initial sensible aux macrolides (ou NA)

Tableau 5, page 58 : recommandations australiennes pour le traitement des infections à Mg

INTRODUCTION

Les infections sexuellement transmissibles (IST), en particulier l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), restent un problème majeur de santé publique. En 2017 dans le monde 1,8 millions de personnes étaient nouvellement infectées par le VIH, malgré les mesures de préventions usuelles (1). La prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH a été développée pour participer à la réduction du risque de transmission du VIH chez une population à haut risque sexuel dans un contexte de relâchement des conduites.

Au cours des mois est apparu le revers de la médaille de ce nouvel outil de prévention : bien que très efficace sur le risque d'infection par le VIH (2), il semble encourager le relâchement des conduites sexuelles (3), entraînant une augmentation importante des autres IST, en particulier de *Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) et *Mycoplasma genitalium* (Mg) (3,4). Les personnes sous PrEP font donc l'objet d'un dépistage rapproché des IST. Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le dépistage de Mg chez les usagers de PrEP, bien qu'agent d'IST (5) en très forte augmentation chez les HSH (Hommes ayant des relations Sexuelles avec les Hommes) (6).

Le travail préliminaire mené chez 89 usagers de PrEP suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux après un an par le Dr Matthieu Deborde confortait ces observations, en particulier concernant Mg ; à l'initiation de la prescription, au moins une IST chez 32,6 % des personnes était diagnostiquée, et l'incidence des IST au cours du suivi était de 46,2 %. Les infections à Mg étaient fréquentes avec une prévalence de 10,1 %, une incidence de 17,4 %, et un taux de résistance primaire aux macrolides élevé (58 %) (7).

Le Dr Laure Alleman et moi-même avons poursuivi le recueil des données des usagers de PrEP au CHU de Bordeaux jusqu'en décembre 2017. Nous nous sommes particulièrement intéressées aux IST diagnostiquées chez ces personnes, ce qui a fait l'objet d'une communication orale préliminaire à l'AFRA VIH (8). Alors que le Dr Laure Alleman a axé sa thèse sur les infections à Ng chez les usagers sous PrEP (9), je me suis consacrée à l'étude de Mg, en particulier l'infection rectale chez les HSH.

Nous allons dans un **premier temps** restituer le **contexte** de ce travail avec quelques données sur la PrEP, sur les IST chez les usagers de PrEP et sur Mg.

Dans un deuxième temps, la prévalence et l'incidence de Mg décrites dans le travail du Dr Matthieu Deborde, et surtout l'importance de la résistance aux macrolides nous ont fait poser beaucoup de questions et nous avons essayé d'y répondre au travers de **deux nouvelles études** :

- La 1^{ère} (présentée sous forme d'un article) analyse la prévalence et l'incidence des IST chez les usagers de la cohorte bordelaise (N = 148) à M24, avec un focus sur Mg et la résistance aux macrolides ;
- La 2^{nde}, une étude pilote réalisée sur 28 HSH (VIH+ ou pas), évalue différentes stratégies thérapeutiques pour le portage asymptomatique anal de Mg.

Enfin, nous essaierons, au travers des nouvelles recommandations internationales sur Mg, de réfléchir à la **meilleure prise en charge thérapeutique** à proposer à nos patients infectés par Mg.

PARTIE I

Contexte

1. La PrEP

1.1. Définition

La PrEP, ou Prophylaxie Pré-Exposition correspond à l'ensemble des moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension d'un phénomène, comme par exemple dans le cas de la chimioprophylaxie antipaludéenne. Dans le cadre de ce travail, la PrEP désignera la Prophylaxie Pré Exposition du VIH. Il s'agit d'une nouvelle méthode de prévention qui consiste à proposer des antirétroviraux à des personnes non infectées pour se protéger du risque de contracter le VIH (10). Son intérêt préventif concerne les populations les plus fortement exposées au risque d'acquisition du VIH en raison de leur appartenance à un groupe particulièrement touché par l'épidémie et/ou de pratiques sexuelles à risque. Les HSH constituent le principal public cible et le seul pour lequel un impact collectif sur l'incidence peut être attendu. A l'heure actuelle, seule l'association fixe par voie orale de ténofovir disoproxil fumarate et d'emtricitabine (TDF/FTC) est utilisée, en pratique, dans cette indication. C'est un outil supplémentaire de réduction des risques permettant de compléter l'éventail des moyens de prévention (préservatifs, dépistages rapprochés...), et non de se substituer à eux. A la différence du préservatif, la PrEP ne prévient pas les autres IST bactériennes (10).

1.2. Pourquoi a-t-elle été développée ?

Plus de 35 ans après le début de la pandémie, l'infection par le VIH reste un problème mondial de santé publique, malgré l'existence de multiples moyens de prévention : politique de réduction des risques, recommandations de dépistage ciblée (11), utilisation du préservatif (à noter, depuis peu, le remboursement par la Sécurité Sociale de deux marques de préservatif (12, 13)), traitement post exposition (TPE). Le traitement systématique de toutes les personnes vivant avec le VIH (TasP ou Treatment as Prevention) est une stratégie complétant depuis 2013 le concept large de prévention combinée (14).

D'après l'ONU (Organisation Nationale des Nations Unies), depuis le début de la pandémie, 77,3 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35,4 millions de personnes sont décédées de maladies liées au Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA). En 2017, dans le monde 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH et 1,8 millions de personnes se sont nouvellement infectées (1).

En France, on estime à environ 6 400 le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2017, dont 2 600 (41 %) étaient des HSH (Figure 1) (15).

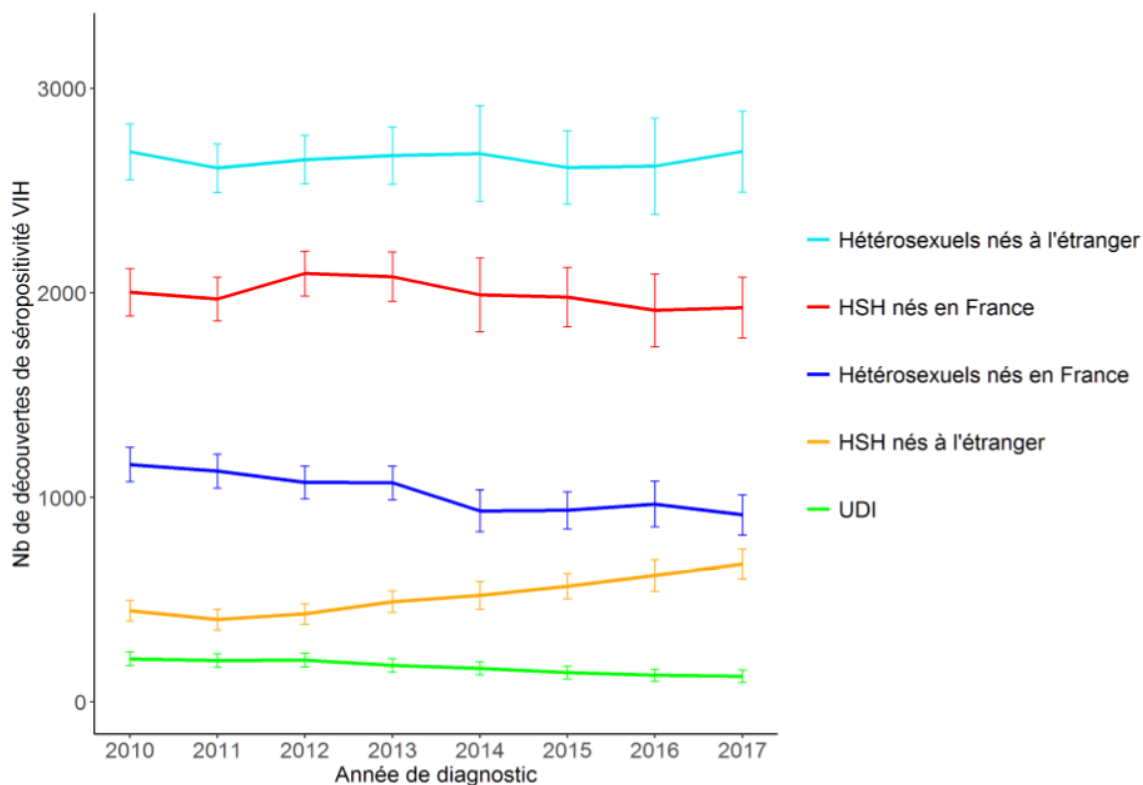


Figure 1 - Nombre de découvertes de séropositivité par mode de contamination et par lieu de naissance en France entre 2010 et 2017 (Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 28/03/2019) (15).

L'épidémie persiste notamment au sein de la population des HSH du fait de comportements sexuels à haut risque. Le risque de contracter le VIH est 27 fois plus élevé chez les HSH que chez les hétérosexuels tout sexe confondu (1).

L'infection par le VIH reste donc un problème de santé public majeur pour lequel il est nécessaire de développer de nouveaux moyens de prévention.

La PrEP (de son acronyme anglais Pre-Exposure Prophylaxis) s'est dernièrement présentée comme un nouveau moyen de prévention ciblée. L'enjeu est de réduire drastiquement le nombre de nouvelles contaminations pour casser la dynamique de l'épidémie du VIH. Elle offre également 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 (16).

1.3. Démonstration de son efficacité, résultats des principales études chez les HSH

Plusieurs essais cliniques sur la PrEP par voie orale ont montré une réduction de l'incidence du VIH entre 44 % et 86 % dans des populations clé à forte incidence (Figure 2) (2).

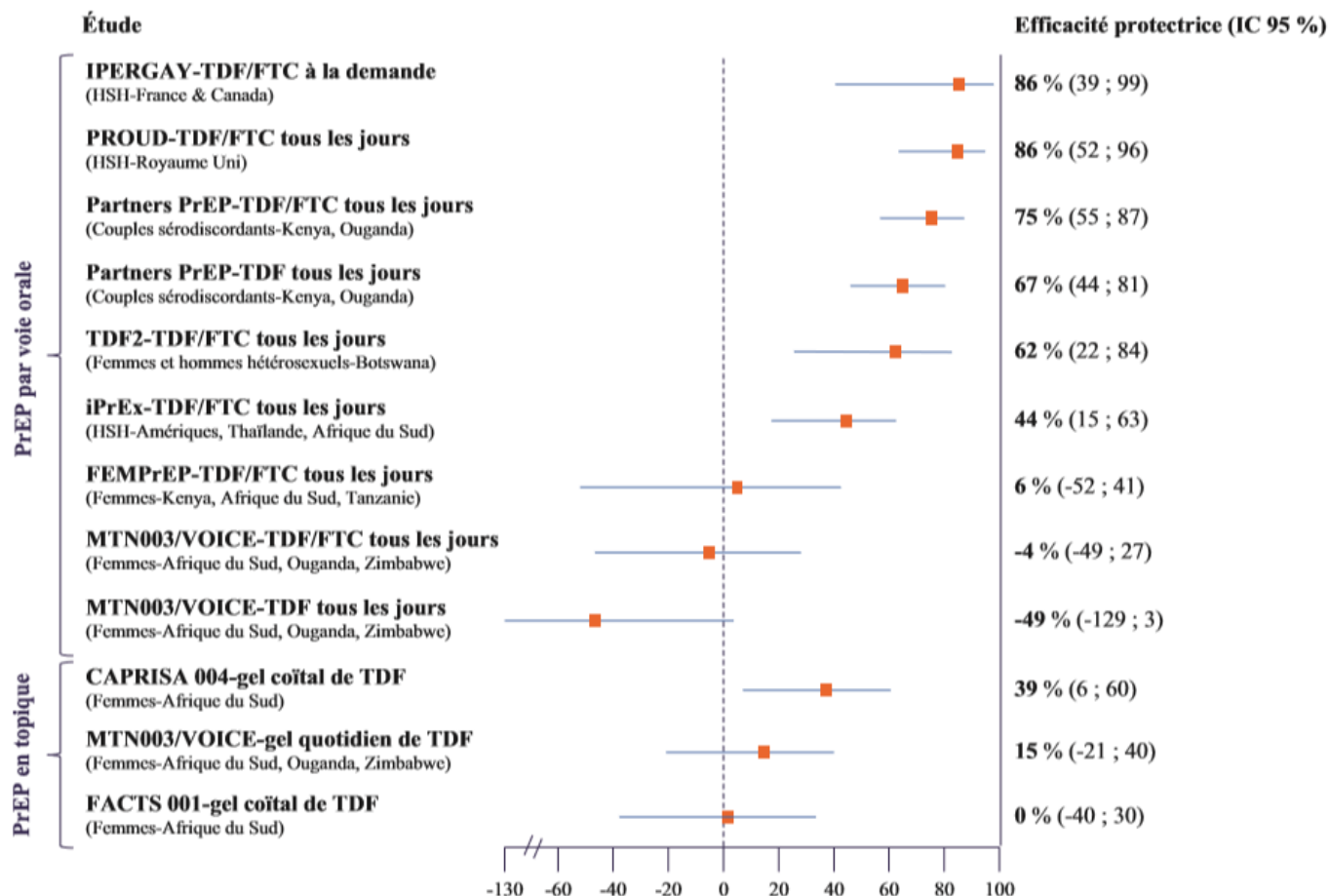


Figure 2 – Synthèse d'efficacité des essais de PrEP dans les deux sexes (2).

Chez les HSH, trois études majeures ont été réalisées :

- **iPrEx (17)** : une étude internationale publiée en 2010, prospective, randomisée, en double aveugle (groupe placebo *versus* PrEP). Les auteurs ont rapporté 36 infections par le VIH dans le groupe PrEP et 64 dans le groupe placebo soit une réduction du risque de 44 %.
- **PROUD (18)** : une étude anglaise publiée en 2016, prospective, randomisée, en ouvert, qui comparait un groupe PrEP immédiate *versus* PrEP différée. Trois infections dans le groupe PrEP immédiate ont été rapportées versus 20 dans le groupe PrEP différée, soit une diminution de l'incidence de 86 %.

- **IPEGAY** (19) : une étude française et canadienne publiée en 2015, prospective, randomisée, en double aveugle, qui comparait un groupe placebo *versus* PrEP. Il y a eu deux infections dans le groupe TDF/FTC (dans les deux cas le traitement n'était pas pris, sur la base de dosage sanguin) et 14 dans le groupe placebo, soit une baisse de 86 % de l'incidence du VIH (82 % en intention de traiter).

Ces résultats sont confirmés par les données des études menées en « vie réelle » (20-22).

La PrEP a été disponible en France dès janvier 2016 après de nombreuses études ayant démontré sa grande efficacité contre la transmission de l'infection par le VIH dans des populations à haut risque.

1.4. Modalités de prescription

1.4.1. Molécules

Il s'agit d'une association fixe de deux antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH :

- L'**emtricitabine** (FTC), analogue nucléosidique, à la posologie de 200 mg,
- Et le **ténofovir disoproxil fumarate** (TDF), analogue nucléotidique, à la posologie de 245 mg (23).

Le Truvada® a une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne depuis 2005 dans le traitement de l'infection à VIH, en association avec d'autres antirétroviraux. En France il a reçu une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le cadre de la PrEP le 4 Janvier 2016. Elle a pris fin le 28 février 2017 compte tenu de l'extension d'AMM pour l'indication de PrEP pour les populations cibles âgées de plus de 18 ans avec un schéma continu. Le Truvada® et ses génériques sont remboursés à 100 % par la Sécurité sociale dans le cadre de la PrEP (24).

1.4.2. Indications

La PrEP est actuellement recommandée chez les adultes exposés à un haut risque de contracter le VIH, notamment (10, 25, 26) :

- **Les HSH ou les personnes transgenres, répondant à au moins un des critères suivants :**
 - Rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins deux partenaires sexuels différents dans les six derniers mois ;
 - Un ou plusieurs épisodes d'IST dans les 12 derniers mois (syphilis, infection à Ct ou Ng, primo-infection par l'hépatite B ou C) ;
 - Au moins un recours à un TPE dans les 12 derniers mois ;
 - Usage de drogues psychoactives lors des rapports sexuels (« chemicals with sex » ou chemsex).

- **Au cas par cas dans les situations suivantes :**
 - Praticiens du sexe (PDS) avec rapports sexuels non protégés ;
 - Usage de drogues intraveineuses avec partage de seringues ;
 - Personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH.

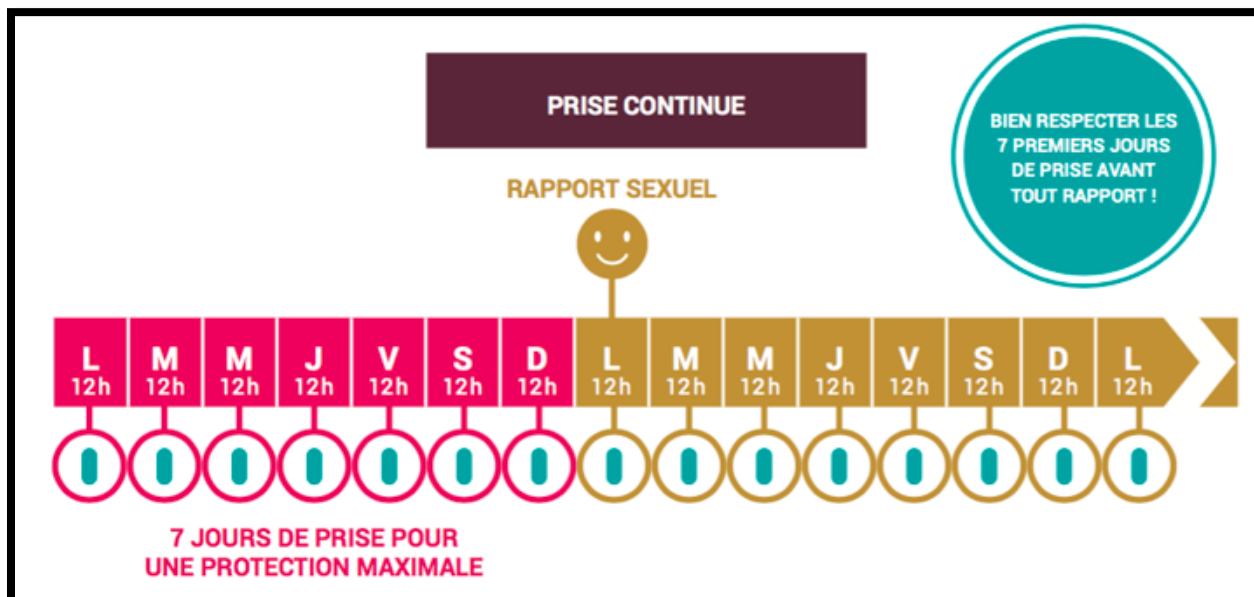
Les adolescents à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle peuvent avoir accès à la PrEP, notamment dans les Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, des hépatites virales et des IST (CeGIDD), conformément à l'extension d'indication formulée en décembre 2017 par l'Agence Européenne du Médicament (23).

1.4.3. Contre-indications

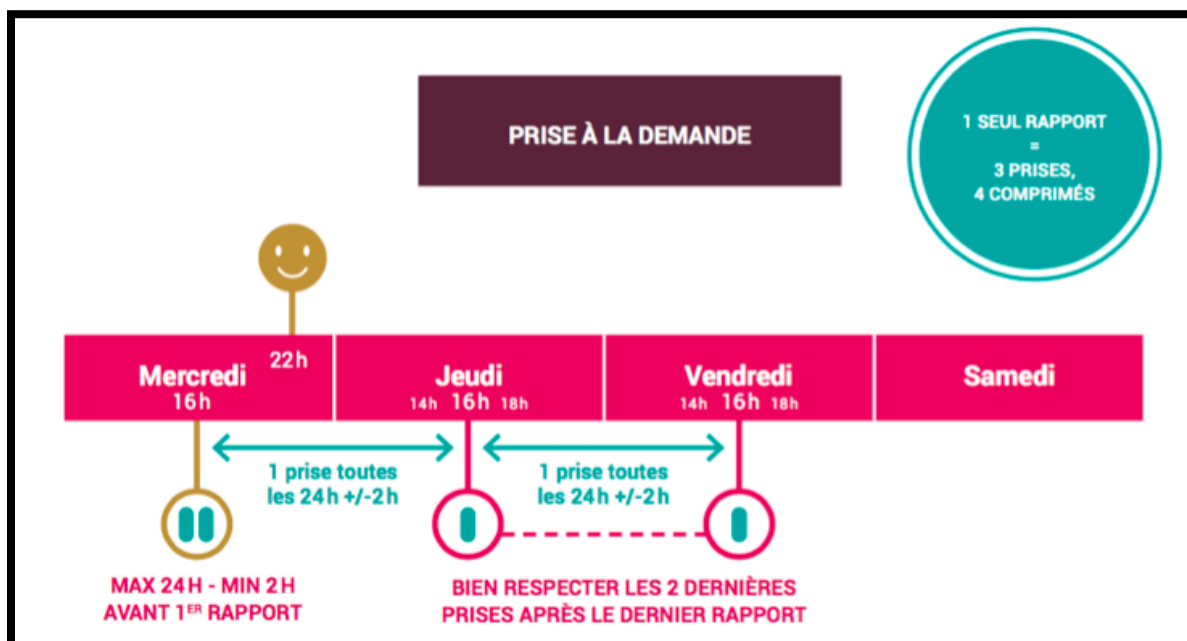
- Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue ;
- Signes de primo-infection par le VIH ;
- Clairance de la créatinine <60 mL/min ou signes de tubulopathie ;
- Infection par l'hépatite C ou B non contrôlée ;
- Allaitement ;
- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit (26).

1.4.4. Schémas de prise

- **Le schéma de prise continue**, soit un comprimé par jour, est le seul validé par l'AMM. Le traitement est « en théorie » efficace après 7 jours chez les HSH et les personnes transgenres ayant des relations anales, et 21 jours chez les femmes (périodes correspondant aux délais d'atteinte de la concentration maximale dans les muqueuses exposées).



- Il existe un **schéma alternatif de prise discontinue ou à la demande**, hors AMM, qui a été étudié chez des HSH dans le cadre de l'essai IPERGAY (19) :
 - 1^{ère} prise : 2 comprimés à prendre entre 2 h et 24 h avant le rapport sexuel,
 - 2^{ème} prise : 1 comprimé à prendre environ 24 h (+/- 2 h) après la première prise
 - 3^{ème} prise : 1 comprimé à prendre environ 24 h (+/- 2 h) après la deuxième prise
 - En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel (26).



1.4.5. Modalités de suivi

- **La première consultation** préalable à la prescription de PrEP comporte :
 - Une visite médicale, recherchant en particulier des signes cliniques de primo-infection par le VIH ;
 - Un entretien de counseling ;
 - Un prélèvement sanguin comprenant :
 - ✓ Un dépistage du VIH par test ELISA combiné de 4^{ème} génération
 - ✓ Une recherche d'IST : détermination du statut sérologique vis-à-vis des virus de l'hépatite virale A, B, et C (VHA, VHB, VHC), et de la syphilis, dépistage de Ct et de Ng par Polymerase Chain Reaction (PCR) au niveau urétral (1^{er} jet d'urine), rectal et/ou pharyngé
 - ✓ Une créatininémie et une clairance estimée de la créatinine, une phosphorémie.

- **Une deuxième consultation** environ 3 semaines plus tard pour :
 - Effectuer éventuellement, selon le contexte, une nouvelle sérologie VIH par test ELISA combiné de 4^{ème} génération afin de dépister une éventuelle contamination récente ;
 - Réaliser la première prescription de PrEP ;
 - Communiquer les résultats du premier bilan biologique, traiter une éventuelle IST et mettre à jour le calendrier vaccinal en fonction des résultats des sérologies :
 - ✓ Vaccin contre le Human Papilloma Virus (HPV) pour les jeunes filles de 11 à 19 ans et les HSH jusqu'à 26 ans, si possible avec le vaccin nonavalent (Gardasil 9[®])
 - ✓ Vaccin VHB pour les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, les usagers de drogues intraveineuses
 - ✓ Vaccin VHA pour les HSH exposés et non immunisés, du fait d'une épidémie européenne depuis 2017 (27, 28).

- **Une surveillance clinique et biologique trimestrielle** doit être effectuée, comprenant au minimum une sérologie VIH par test ELISA combiné de 4^{ème} génération et une évaluation de la fonction rénale. La recherche régulière des IST est recommandée (rythme adaptée au contexte et aux pratiques) : Ct et Ng par PCR au niveau urinaire, rectal et/ou pharyngé et par sérologie, syphilis et VHC.

- La prescription initiale et le renouvellement annuel de Truvada® peuvent être réalisés par un médecin hospitalier expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH ou par les médecins des CeGIDD ; le renouvellement dans le cadre du suivi trimestriel peut être effectué par tout médecin hospitalier ou en ville. La délivrance se fait en pharmacies hospitalières et en officines de ville (24, 26).

1.4.6. Effets indésirables

Les principales toxicités du Truvada® sont liées au TDF. Elles sont **rénales** (tubulopathies proximales, exceptionnels syndromes de Fanconi), et **osseuses** (diminution modérée de la densité minérale osseuse).

La PrEP est utilisée avec suffisamment de recul pour permettre d'affirmer sa bonne tolérance. Une méta-analyse effectuée sur 13 essais randomisés à propos de la PrEP ne trouvait pas plus d'effets indésirables sévères, ou de grade 3-4, ni d'augmentation de la créatinine ou de risque fracturaire (Figure 3) (29). Le schéma de prise discontinue présente, en particulier, une excellente tolérance rénale (30). Des études ont montré une efficacité équivalente de la prise quotidienne de l'association de ténofovir alafénamide (TAF) et FTC pour la PrEP (31). Le TAF a l'avantage de présenter une bien moindre toxicité rénale. Il a l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH, dans des associations fixes, depuis juin 2017 (32).

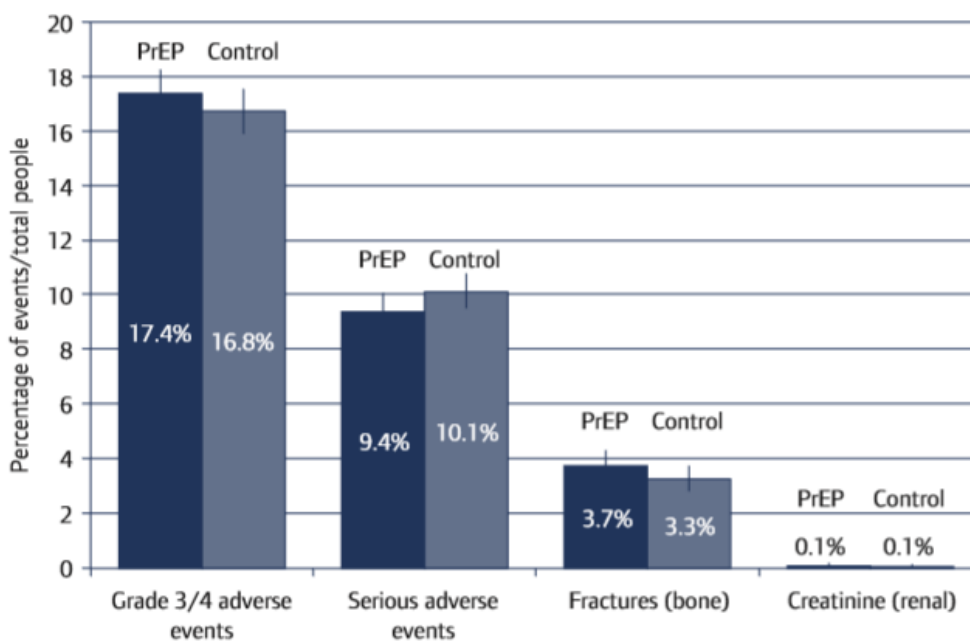


Figure 3 - Comparaison des différents effets indésirables entre les personnes sous PrEP et le bras contrôle (29).

1.5. Etat des lieux en France et dans le monde

• En France

- Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2018, 10 405 personnes ont initié une PrEP (Figure 4). Il s'agissait majoritairement d'hommes (97,7 %), l'âge moyen était de 37,7 années (24). Selon les estimations il existe en France 32 000 HSH à haut risque d'acquisition du VIH. Actuellement un HSH sur trois à haut risque d'acquisition du VIH reçoit ainsi une prescription de PrEP.

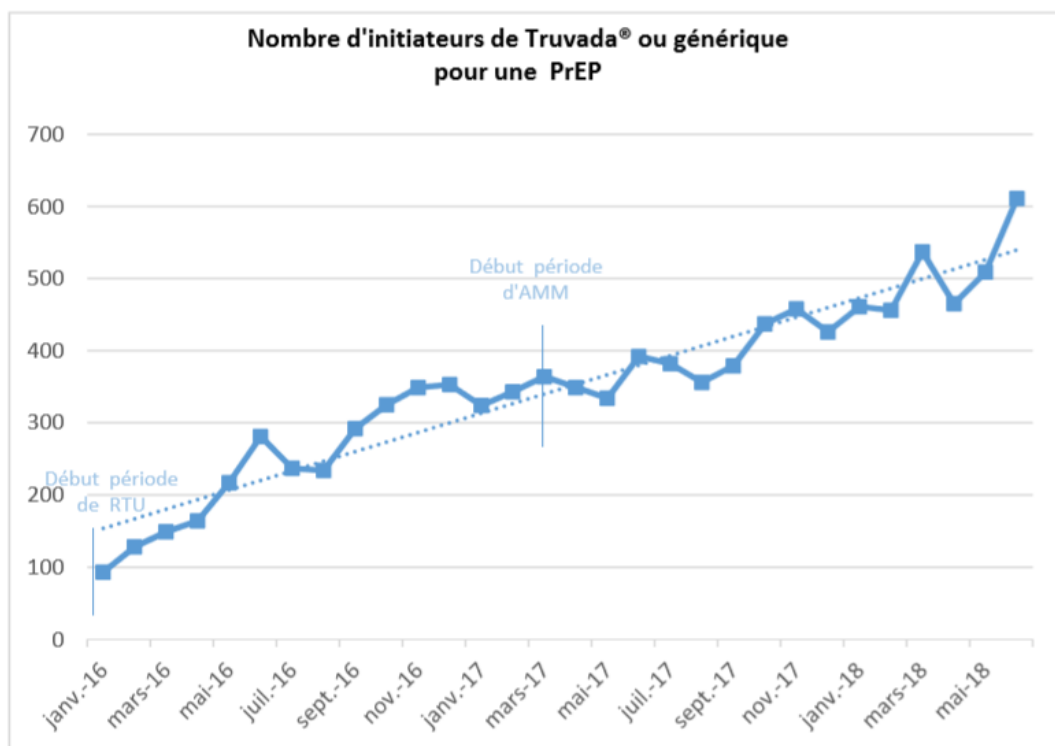


Figure 4 - Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP par mois entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2018 (24).

- A Bordeaux, la PrEP est prescrite dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du groupe hospitalier (GH) Pellegrin et dans le Service de Médecine Interne du GH Saint André. Entre le premier janvier 2016 et le 30 juin 2018, 204 personnes ont reçu une prescription de PrEP dont deux transgenres masculins et une femme (101 à Pellegrin et 103 à Saint André).

- **Aux USA**

Entre 2014 et 2016, le nombre annuel d'usagers adultes de PrEP a augmenté de 470 %, passant de 13 748 en 2014 à 78 360 en 2016.

En 2016, 65 % des personnes sous PrEP étaient âgés de 25 à 44 ans et 95,3 % étaient des hommes : 68,7 % étaient blancs, 11,2 % afro-américains, 13,1 % hispaniques, 4,5 % asiatiques (33).

La PrEP est à présent très répandue, chez une population présentant des comportements sexuels à haut risque. L'enjeu est de savoir si elle encourage le relâchement des pratiques sexuelles, en particulier les rapports sexuels sans préservatif, entraînant ainsi une augmentation des IST.

2. Infections sexuellement transmissibles et PrEP, le revers de la médaille

2.1. Augmentation de la prévalence des IST au cours de la PrEP : études générales

- La plupart des essais cliniques de grande envergure sur l'efficacité de la PrEP ne trouvaient pas d'augmentation significative du nombre d'IST. Cela tient peut-être au fait que les personnes continuaient à avoir des rapports sexuels protégés, ne sachant pas si elles prenaient une molécule efficace contre le risque d'acquisition du VIH, ou au fait que les essais ont été menés sur de courtes durées (2).
- Cependant les méta-analyses des études sur la PrEP constatent une augmentation du nombre d'IST :
 - Dans une première méta-analyse de 2016 portant sur 18 études, les HSH utilisant la PrEP étaient plus susceptibles de contracter une IST. Ce risque était 25,3 fois plus important pour les infections à Ng, 11,2 fois plus important pour les infections à Ct et 44,6 fois plus important pour la syphilis (Figure 5) (4). Cependant, ces résultats n'étaient pas ajustés sur les autres facteurs de risque d'IST (34).

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

Figure 5 - Méta-analyse des études d'incidence des IST chez les HSH usagers de PrEP versus les autres HSH (4).

- Une méta-analyse de 2017 regroupant huit études trouvaient une augmentation du taux des IST avec un risque relatif (RR) non significatif de 1,24 (Intervalle de Confiance (IC) 95 % 0,99-1,54, $p = 0,059$) (Figure 6) (3).

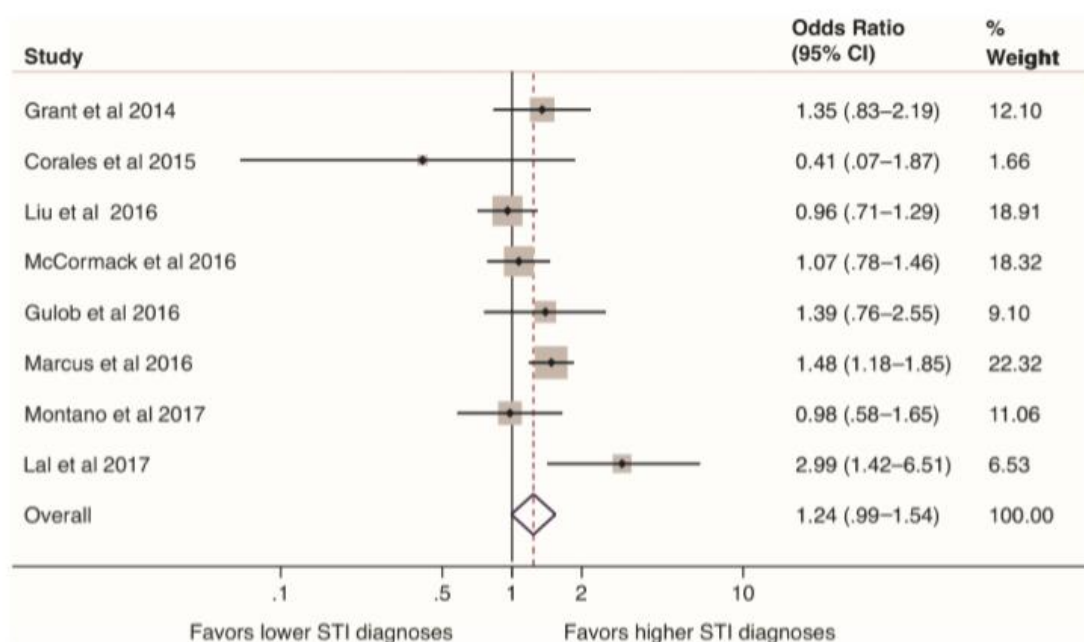


Figure 6 – Synthèse de l'effet de la PrEP sur l'incidence des IST (méta-analyse de huit essais de PrEP) (3).

- Ces IST bactériennes sont particulièrement fréquentes au niveau rectal chez les HSH :
 - Dans la précédente méta-analyse, il existe une augmentation statistiquement significative de l'ensemble des IST au niveau rectal (RR 1,39 ; IC 95 % 1,03-1,87 ; $p = 0,03$), en particulier à Ct (RR 1,59 ; IC 95 % 1,19-2,13 ; $p = 0,002$) (3).
 - Dans une étude rétrospective canadienne sur la prévalence et l'incidence des IST après un an d'utilisation de PrEP, le site anal était le plus infecté, que ce soit par Ct ou Ng, avec une incidence passant de 9,2 à 14,7 pour 100 personnes années (PA) pour Ng et de 13,8 à 29,4 pour 100 PA pour Ct (35).
 - La prévention des IST, en particulier au niveau rectal, est d'autant plus importante qu'elles sont associées à un risque d'augmentation de transmission du VIH, du fait de l'inflammation locale et des ulcérations qu'elles induisent (36, 37).
- Il existe aussi un risque d'acquisition d'IST virales, en particulier par le virus de l'hépatite C. Plusieurs travaux ont rapporté des cas d'acquisition d'hépatite C sous PrEP (38, 39). Une étude française a constaté que le risque d'acquisition d'hépatite C pour les usagers de PrEP est

identique à celui des patients infectés par le VIH, du fait de facteurs de risque d'acquisition similaires (rapports sexuels non protégés, pratiques sexuelles à risque, chemsex) (40).

- Plusieurs facteurs de risque d'augmentation des IST sous PrEP ont été identifiés :
- Un âge inférieur à 25 ans, un nombre de partenaires élevé avant l'initiation de la PrEP, un antécédent d'IST, une augmentation du nombre de partenaires réguliers dans l'année (Figure 7) (41).

	aOR	95% CI
Under 25 years old	3.67*	1.11, 12.25
> 5 casual partners at baseline	2.80**	1.43, 5.50
STI in 6 months pre-PrEP	2.22*	1.07, 4.59
Increase in number of casual partners from baseline to 12 months	2.16*	1.07, 4.38
* p < .05, ** p < .01		

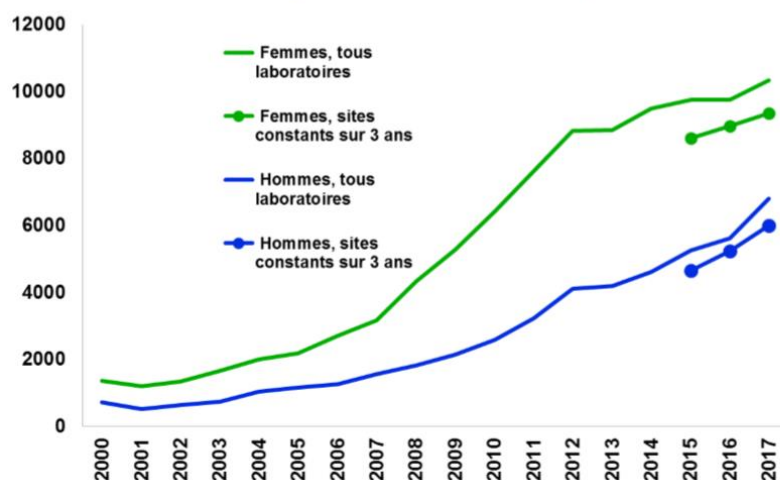
Figure 7 - Facteurs associés à la survenue d'IST dans les 12 mois après l'initiation de la PrEP, essai SPARK, New York (41).

- Les comportements sexuels ont une influence sur l'augmentation des IST. Une méta-analyse sur la modification des comportements sexuels après introduction de la PrEP a objectivé une augmentation de l'absence totale d'utilisation de préservatifs durant les rapports sexuels anaux, du nombre de rapports anaux non protégés avec plus de 10 partenaires, et des rapports sexuels anaux non protégés avec des personnes séropositives ou dont le statut sérologique était inconnu (3).
- L'utilisation de plus en plus fréquente d'applications géolocalisées et de sites de rencontre (websex) participe à l'augmentation de prises de risque sexuelles (42).
- L'utilisation du chemsex, de plus en plus répandue, accroît également ce risque. Une métanalyse de 2010 à 2017 (43) rapporte une prévalence du chemsex pouvant aller jusqu'à 93,7 % chez les HSH. Au cours d'une consultation PrEP dans un centre parisien, 48 % des personnes déclaraient utiliser le chemsex (44). Plusieurs études ont montré que l'utilisation du chemsex expose à un risque plus important d'acquisition du VIH (RR 5,06; IC 95 % 2,56-10,02, p < 0,001), d'IST (RR 3,51, IC 95 % 2,65-4,65, p < 0,001), et plus particulièrement d'IST

bactériennes (RR 3,94, IC 95 % 3,01-5,17, $p < 0,001$), et rectales (RR 4,45, IC 95 % 3,27-6,06, $p < 0,001$), ainsi qu'à un risque d'infection par l'hépatite C (RR 9,2, IC 95% 2,31-36,27, $p = 0,002$) (45). Cela peut être lié au fait que les utilisateurs de chemsex ont moins de rapports sexuels anaux protégés comparativement aux non « chemsexeurs » (84,3 % contre 61,1 %, $p < 0,001$) (46). En parallèle, il existe moins d'IST chez les patients n'utilisant pas le chemsex (RR 0,42, IC 95 % 0,27-0,66, $p < 0,001$) (47).

- Cependant, cette augmentation d'incidence des IST au niveau international, y compris en France, était antérieure à l'initiation de la PrEP, en particulier chez les HSH (Figures 8 et 9) (48, 49).

Evolution du nombre de diagnostics d'infection à *Chlamydia*, France, 2000-2017



Evolution du nombre de diagnostics d'infection à gonocoque, France, 2004-2017

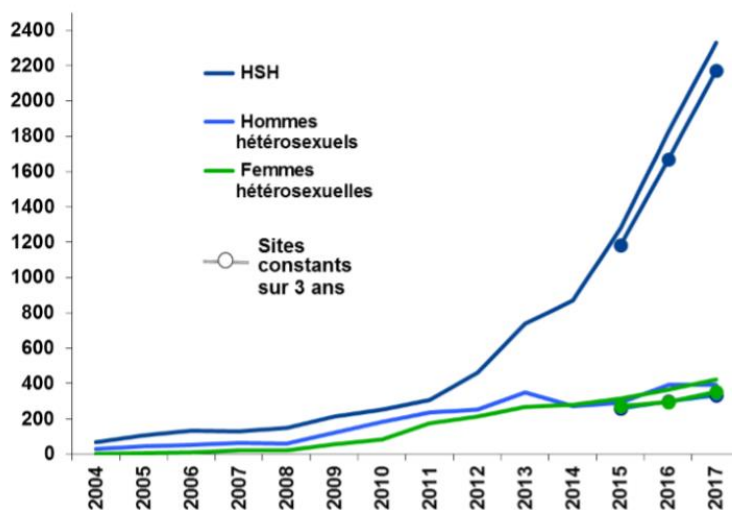


Figure 8 - Évolution du nombre d'infection à *Chlamydia trachomatis* et à gonocoque entre 2004 et 2017 (48).

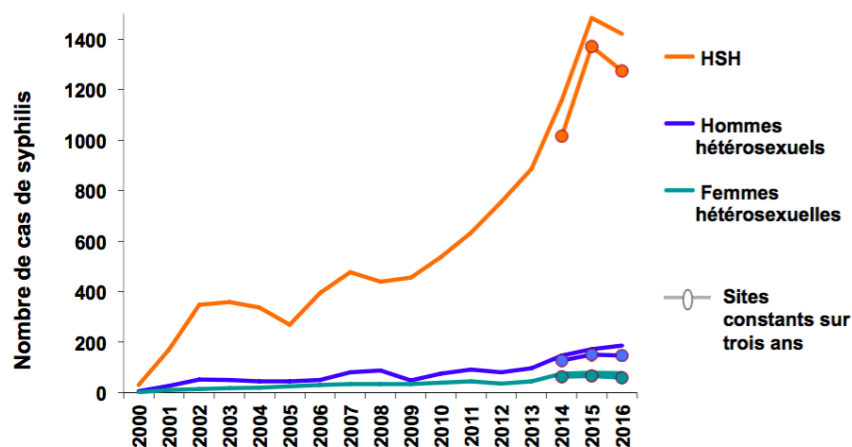


Figure 9 - Évolution du nombre de syphilis précoces (Réseau RésIST), en France entre 2004 et 2016 (49).

Devant ces résultats internationaux inquiétants à propos de l'augmentation des IST chez les usagers de PrEP, le Dr Matthieu Deborde a étudié la prévalence et l'incidence des IST au cours de la mise en place de la PrEP à Bordeaux.

2.2. Augmentation des IST au cours de la PrEP : étude préliminaire bordelaise

Le Dr Mathieu Deborde a étudié les caractéristiques des personnes sous PrEP depuis sa mise en place au CHU de Bordeaux sur deux sites : le SMIT du GH Pellegrin et le Service de Médecine Interne du GH Saint-André. Ce travail a fait l'objet de sa thèse d'exercice, d'un poster aux Journées Nationales d'Infectiologie en 2017, d'une publication dans le bulletin épidémiologique sur le VIH et les IST de novembre 2017 dédié à la Nouvelle Aquitaine, et d'une publication dans la revue Médecine et maladies infectieuses (7, 50-52).

Entre le 27 janvier 2016 et le 28 février 2017, 89 utilisateurs de PrEP ont été inclus. L'âge médian était de 34,1 ans. Dans 94 % des cas l'indication de la PrEP étaient des rapports anaux non protégés ; dans 49,4 % des cas il y avait au moins deux indications de PrEP parmi celles retenues dans la RTU. Les personnes déclaraient avoir au moins un antécédent d'IST dans 72 % des cas, ce qui témoignait d'un haut risque d'acquisition du VIH et des IST, et 36 % des utilisateurs pratiquaient le chemsex. Aucune séroconversion VIH sous PrEP n'a été diagnostiquée.

A l'initiation de la PrEP, 32,6 % des usagers étaient porteurs d'une IST. Au cours du suivi, 23,6 % des personnes ont présenté au moins une IST. Au total, 46 % des usagers ont eu au moins une IST entre l'inclusion et le suivi à M12. Aucune infection incidente par le VHA, le VHB ou le VHC n'a été diagnostiquée.

La prévalence et l'incidence de Ct étaient respectivement de 12,4 % (IC 95 % 6,3-21,1) et 15,3 % (IC 95 % 7,7-30,7), la prévalence et l'incidence de Ng de 12,4 % (IC 95 % 6,3-21) et 19,3 % (IC 95 % 10,4-36), la prévalence et l'incidence de Mg de 10,1 % (IC 95% 4,73-18,33) et 17,2 % (IC 95 % 5,9-28,4), la prévalence et l'incidence de la syphilis de 4,5 % (IC 95 % 1,2-11,1) et 3,6 % (IC 95 % 0,9-14,3). Le site anal était le plus infecté pour Ct, Ng et Mg à l'initiation et durant le suivi (Figures 10 et 11).

Type IST	<i>Chlamydia trachomatis</i>			<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Mycoplasma genitalium</i>		
	oral	génital	anal	oral	génital	anal	oral	génital	anal
Nombre de cas	4	1	6	6	1	6	1	3	5
Prévalence	4,49	1,12	6,74	6,74	1,12	6,74	1,12	3,37	5,62
IC 95%	[1,2 ; 11,1]	[0,03 ; 6,1]	[2,5 ; 14,1]	[2,5 ; 14,1]	[0,03 ; 6,1]	[2,5 ; 14,1]	[0,03 ; 6,1]	[0,7 ; 9,5]	[1,8 ; 12,6]

Type IST	<i>Chlamydia trachomatis</i>			<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Mycoplasma genitalium</i>		
	oral	génital	anal	oral	génital	anal	oral	génital	anal
Nombre de cas	1	2	5	4	1	6	1	2	6
Nombre de PA de suivi	55,7	56,3	55,3	54,8	56,2	53,9	57	55,3	54,5
Densité d'incidence de PA	1,8	3,6	9	7,3	1,8	11,1	1,8	3,6	11
IC 95%	[0,3 ; 12,8]	[0,9 ; 14,2]	[3,8 ; 21,7]	[2,7 ; 19,4]	[0,3 ; 12,6]	[5 ; 24,8]	[0,2 ; 12,5]	[5 ; 24,5]	[0,9 ; 14,3]

Figure 10 - Prévalence et incidence des principales IST par site anatomique (n=89) (7).

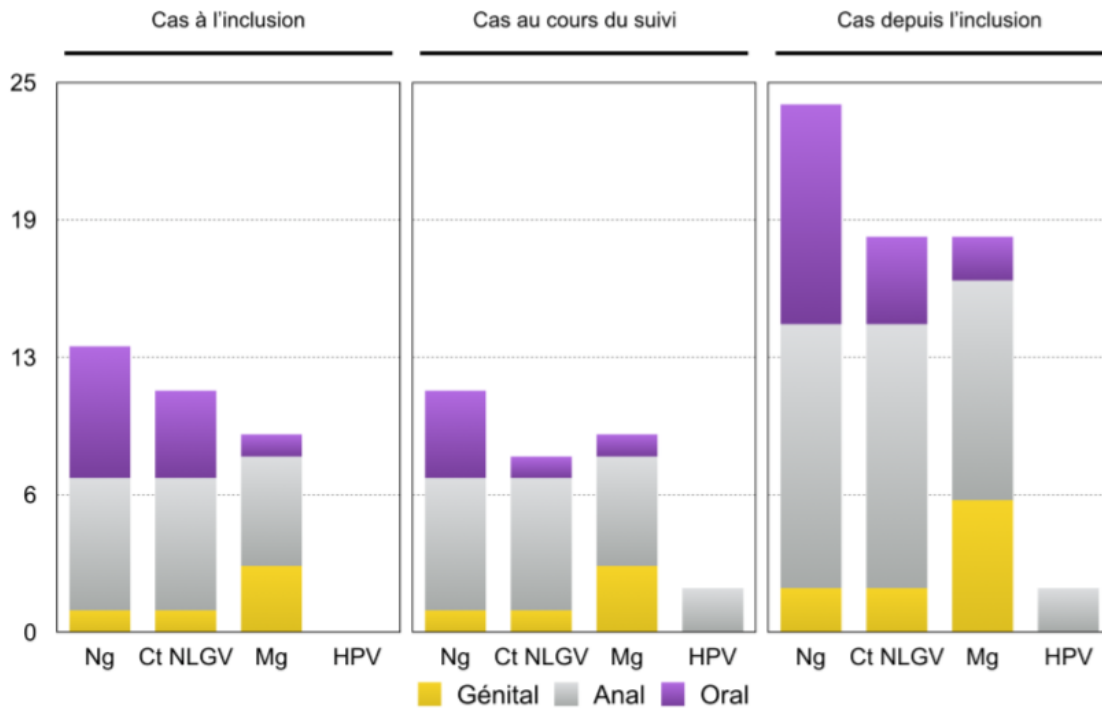


Figure 11 - Evolution du nombre d'IST par type et par site au cours du suivi (7).

Si l'on s'intéresse plus particulièrement à Mg, depuis l'inclusion, 18 utilisateurs avaient présenté une infection à Mg. Au total 26 prélèvements étaient positifs à Mg ; parmi eux, huit prélèvements ont concerné à plusieurs reprises quatre hommes ; la plupart des personnes étaient asymptomatiques. Sur 26 prélèvements, 16 étaient de localisation anale soit une prévalence au niveau anal de 5,6 (IC 95 % 1,8-12,6) et une densité d'incidence de 11 (IC 95 % 0,9-14,3). Concernant la sensibilité aux macrolides, il y avait sept cas de résistance initiale et deux cas de résistance acquise sur douze prélèvements amplifiables ; cinq souches étaient sauvages ; pour quatre cas la recherche de résistance n'a pas été possible (non amplifiable, NA). Soit un taux de résistance de Mg aux macrolides de plus de 50 %, sur ce petit échantillon.

Les IST chez les usagers de PrEP sont fréquentes, en particulier au niveau anal comme le montrent les données internationales et les résultats préliminaires sur notre cohorte bordelaise. Des dépistages réguliers des IST sont nécessaires chez ces personnes.

2.3. Dépistage des IST au cours de la PrEP, une nécessité

Le groupe d'experts français propose une surveillance clinique et biologique trimestrielle comprenant (26) :

- Une sérologie VIH par test ELISA combiné de 4^{ème} génération ;
- Les sérologies des hépatites virales A et B (sauf chez les personnes ayant été vaccinées), et de l'hépatite virale C ;
- Une sérologie syphilis ;
- La recherche de Ct et Ng par PCR au niveau urinaire, rectal et/ou pharyngé. Une majorité des IST est diagnostiquée à un stade asymptomatique grâce au dépistage systématique multisites. Le dépistage systématique améliore la sensibilité du diagnostic des infections à Ct et Ng chez les HSH puisqu'il permet de diagnostiquer jusqu'à 4 fois plus d'infections (53). La réalisation des prélèvements sur les trois sites est actuellement remise en cause ; en effet, l'apport diagnostique des prélèvements urinaires est faible lorsqu'il est réalisé de manière systématique ; l'association des prélèvements au niveau pharyngé et anal est la plus sensible pour la détection des infections à Ng seul ou Ct et Ng, avec uniquement 4 % de diagnostics manqués pour Ng et 6 % de diagnostics manqués pour Ct et Ng (54).

Les infections à Mg sont fréquentes dans notre cohorte bordelaise ; les usagers de PrEP répondent aux critères de dépistages des dernières recommandations européennes (55) ; il nous semblait alors légitime de proposer son dépistage au même titre que celui de Ct et Ng.

Nous constatons que Mg est un agent fréquent d'IST chez les HSH et les utilisateurs de PrEP, pour lequel il existe actuellement de nombreuses problématiques auxquelles nous avons essayé de répondre par ce travail de thèse. Au préalable, nous allons effectuer des rappels sur Mg.

3. *Mycoplasma genitalium*

3.1. Description bactériologique des mycoplasmes

Les mycoplasmes appartiennent à la classe des mollicutes, un groupe de bactéries ubiquitaires. Mg a été décrit pour la première fois en 1980 par l'équipe de Joseph G. Tully (56). Les mycoplasmes sont les plus petites bactéries capables de réplication autonome, mesurant 0,2 à 0,3 µm.

Cinq espèces sont pathogènes pour l'homme :

- *Mycoplasma pneumoniae*, responsable d'infections respiratoires ;
- Mg, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* et *Ureaplasma parvum* responsables d'infections uro-génitales. **Seul Mg est un agent d'IST.**

Les mycoplasmes sont dépourvus de paroi donc non colorables par le Gram. Mg et *Mycoplasma pneumoniae* possèdent une extrémité ou « tip », correspondant à une organelle d'adhésion, qui leur confère également une motilité. Outre les adhésines contenues dans le « tip », le caractère pathogénique de Mg est lié à son développement intracellulaire qui peut engendrer une inflammation chronique et persistante, et lui permet également d'échapper au système immunitaire. Sa capacité à modifier ses antigènes de surface facilite également l'échappement à la réponse immunitaire (5, 57).

3.2. Epidémiologie

- **Mode de transmission et facteurs de risque**

- La transmission se fait par voie sexuelle lors de rapports non protégés vaginaux ou anaux, parfois oraux.
- Les facteurs de risque d'acquisition chez la femme sont l'âge jeune, l'ethnie africaine, l'âge au premier au rapport sexuel, le tabac, un nombre de partenaires sexuels élevé, une vaginose bactérienne.
- Les facteurs de risque d'acquisition chez l'homme sont les rapports sexuels avec des partenaires ayant des antécédents d'IST (5).

- **Prévalence**

- En population générale :

- ✓ Une méta-analyse internationale réalisée entre 1991 et 2016 trouvait une prévalence de Mg de 1,3 % dans les pays développés, et de 3,9 % dans les pays émergents, sans différence significative entre les hommes et les femmes. La prévalence peut augmenter jusqu'à 26 % chez les PDS (58).
- ✓ En France, une étude multicentrique réalisée entre 2014 et 2015 a trouvé une prévalence de Mg de 3,4 % (IC 95 % 2,8-4,2), sans différence significative selon le sexe ou l'âge (sauf entre les hommes et les femmes de 35 à 44 ans) ; dans 80 % des cas il s'agissait d'infections asymptomatiques. Les infections à Ct et Ng étaient significativement plus élevées en cas d'infection à Mg, avec des taux de 7,7 % pour Ct et 10,1 % pour Ng (59).

- Chez les HSH :

- ✓ Dans la méta analyse précédemment citée, la prévalence de Mg chez les HSH était de 3,2 à 3,7 % (58), avec une localisation rectale fréquente, la plupart du temps asymptomatique.
- ✓ En 2017, à Sydney, la prévalence des infections à Mg chez les HSH étaient de 13,4 %, avec une localisation anale dans 66 % des cas. L'infection asymptomatique était très fréquente. La prévalence des infections à Mg chez les HSH sous PrEP était significativement plus élevées avec un RR de 2,1 (IC 95 % 1,3-3,6, p = 0,0041) (60).
- ✓ Dans notre cohorte d'usagers de PrEP bordelais, durant la première année de prescription, la prévalence des infections à Mg était de 10,1 %, et l'incidence de 17,4 pour 100 PA. Le site anal était le plus infecté (7, 52).
- ✓ Dans la cohorte d'usagers de PrEP de la phase ouverte de l'étude Ipergay, la prévalence des infections à Mg était de 10,5% (61).

- **Mg et VIH**

- Il existe un risque d'acquisition plus élevé du VIH chez les patients infectés par Mg. Une méta-analyse a trouvé un RR de 2,01 (IC 95 % 1,44-2,79). Ce risque était d'autant plus élevé dans les études réalisées en Afrique Sub-Saharienne chez des femmes (RR 2,6, IC 95 % 2,17-3,11) (62).

- Les patients infectés par le VIH ont une prévalence plus élevée d'infection à Mg, que ce soit des HSH (63, 64) ou des femmes (65, 66).
- Le mécanisme de cette association n'est pas encore totalement compris. Mg pourrait favoriser l'acquisition du VIH du fait de l'inflammation chronique et des lésions épithéliales qu'il induit.

3.3. Manifestations cliniques

Dans la plupart des cas, l'infection à Mg est asymptomatique. Dans le cas de formes symptomatiques, les infections peuvent se manifester sous la forme :

- **D'infections uro-génitales chez l'homme :**
 - Urétrite aigüe ou chronique (« urétrite non gonococcique non chlamydienne ») ;
 - Balano-prostatite, prostatite, orchi-épididymite ;
 - Rectite.
- **D'infections gynécologiques chez la femme :**
 - Cervicite ou urétrite occasionnant des signes fonctionnels urinaires, des ménorragies et/ou des leucorrhées ;
 - Infection génitale haute (endométrite, salpingite) ;
 - Ces infections pourraient avoir des conséquences obstétricales, dont la preuve n'est pas encore faite : infertilité tubaire, grossesse extra-utérine, accouchement prématuré.
- **D'arthrites réactionnelles**, plus rarement (5, 55, 67).

3.4. Diagnostic

- **Qui dépister ?** Selon les recommandations de la Société Européenne de Dermatologie et Vénérologie de 2016 :
 - Les patients symptomatiques ;
 - Les personnes asymptomatiques, en cas de facteurs de risque :
 - ✓ Partenaire sexuel symptomatique ;
 - ✓ Personne présentant des comportements sexuels à haut risque (âge <40 ans et plus de trois nouveaux partenaires sexuels dans l'année) ;
 - ✓ Partenaire sexuel ayant présenté une IST, en particulier à Mg ;

✓ Les HSH, du fait d'un risque d'augmentation d'infection par le VIH (54).

➤ **Comme nous le verrons plus loin, le dépistage des personnes asymptomatiques est actuellement très débattu.**

- **Méthodes diagnostiques**

➤ De manière générale, les mycoplasmes sont des bactéries fragiles, difficiles à cultiver, qui exigent des milieux complexes enrichis en sérum. La culture n'est donc pas réalisée en routine et il n'existe pas non plus de sérologie validée (sauf pour *M. pneumoniae*). Concernant Mg, la culture est trop fastidieuse et n'est pas réalisée en routine.

➤ La recherche de mycoplasmes, en particulier pour Mg, se fait par Technique d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) : TMA (Transcription-Mediated Amplification) (68), PCR (69) par exemple. Au CHU de Bordeaux nous avons récemment changé de technique et nous utilisons la PCR en temps réel sur Cobas® 6800, Roche.

➤ L'évaluation de la charge bactérienne peut se faire par PCR quantitative en temps réel (5) ; elle est réalisée uniquement en recherche au CHU de Bordeaux.

➤ En cas de positivité une recherche génotypique de résistance aux macrolides doit être réalisée. La recherche de résistance aux fluoroquinolones n'est pas encore effectuée en pratique clinique courante. Les différentes techniques utilisées seront détaillées ultérieurement.

- **Site de prélèvement**

➤ Chez les hommes, le prélèvement doit être réalisé sur premier jet d'urine, plus sensible qu'un prélèvement urétral. Un écouvillonnage anal peut être réalisé en cas de rectite.

➤ Chez les femmes un auto-prélèvement vaginal doit être réalisé en première intention. Il est également possible d'effectuer un prélèvement sur premier jet d'urine ou un prélèvement endocervical (notamment en cas d'infection génitale haute non compliquée (70), voire des prélèvements profonds (par coelioscopie ou radioguidés) en cas d'infection génitale haute compliquée (5, 55, 67, 70, 71).

3.5. Résistances aux antibiotiques

3.5.1. Résistances naturelles

Ne possédant pas de paroi, *Mg* résiste naturellement aux antibiotiques ciblant le peptidoglycane, comme les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

Seules trois familles d'antibiotiques sont potentiellement actives, car atteignant de fortes concentrations intracellulaires :

- Les tétracyclines (qui sont peu actives *in vivo* malgré des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) correctes, et l'absence de mécanismes de résistance acquise) ;
- Les macrolides et apparentés (MLSK : macrolides, lincosamides, streptogramines et kétolides) ;
- Et les fluoroquinolones, en particulier la moxifloxacine et la sitafloxacine.

Seuls les kétolides (qui ne sont plus commercialisés) et les fluoroquinolones ont une activité bactéricide (5).

3.5.2. Résistances acquises

- Elles concernent uniquement les macrolides et les fluoroquinolones, et sont en augmentation. Le mécanisme de résistance est unique, il s'agit d'une modification de la cible.
 - Les macrolides, notamment l'azithromycine, utilisés en traitement de première intention, voient leur activité diminuer par une augmentation des résistances acquises, en particulier en cas d'exposition antérieure à cette famille d'antibiotiques à des posologies insuffisantes (72). Ces résistances sont liées à des mutations ponctuelles de la cible ribosomique au niveau de la boucle centrale du domaine V de l'ARN ribosomique (ARNr) 23S. Les mutations les plus fréquentes sont A2058C, A2059C, A2058G, A2059G et A2058T. La résistance aux macrolides peut être détectée par PCR en temps réel (73). Plusieurs techniques peuvent être utilisées : la méthode FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) (sensibilité de 76,7 %) (73), ou la méthode automatisée, par exemple ResistancePlus®*Mg* (Speedx), qui a une sensibilité de 95,4 % et une spécificité de 96 % (74). Cette dernière méthode est celle réalisée au CHU de Bordeaux. Elle détecte les cinq mutations les plus fréquentes citées plus haut, sans en donner la nature. La méthode FRET, elle, détecte toute souche présentant

une résistance aux macrolides, quelle que soit la mutation en cause. Un séquençage est ensuite nécessaire afin de préciser la nature exacte de la mutation.

- Les résistances aux fluoroquinolones sont liées à des mutations chromosomiques au niveau de leurs gènes cibles, essentiellement les gènes *parC*, et *gyrA* codant respectivement pour la topo-isomérase IV et l'ADN gyrase (75). A ce jour, elles ne peuvent être détectées que par PCR et séquençage. Ces méthodes ne sont pas réalisées en routine, et sont disponibles uniquement au Centre National de Référence (CNR) des IST bactériennes au CHU de Bordeaux.
- Données épidémiologiques de résistances acquises :
 - Une étude menée dans le Sud-Ouest de la France entre 2013 et 2014 chez l'ensemble des patients présentant un prélèvement positif à Mg a trouvé une résistance aux macrolides de 17,2 % (IC 95 % 12,8 %-22,7 %) et aux fluoroquinolones de 6 % (IC 95 % 3,5 %-10,2 %) (75).
 - Ces résistances sont plus importantes et en augmentation dans d'autres pays, en particulier en Australie, au Japon ou aux USA. Au Japon, alors qu'entre 2011 et 2013, la résistance aux macrolides était de l'ordre de 25 % et celle aux fluoroquinolones de 33 % (76), elles sont en 2018 de 70 % pour les macrolides et de 60 à 70 % pour les fluoroquinolones (avec dans 50 % des cas une association des deux résistances) (77). Ceci aboutit parfois à des impasses thérapeutiques et au concept de « Mg multi résistants » (ou XDR).
 - Ces augmentations de résistances acquises sont également fréquentes chez les HSH :
 - ✓ En Alabama, chez des patients HSH infectés par le VIH, la résistance aux macrolides était de 74 %, et la résistance aux fluoroquinolones de 30 % (78).
 - ✓ Chez les PrePeurs, dans une étude australienne, il existait une résistance aux macrolides de 79 %. L'exposition antérieure à l'azithromycine était pourvoyeuse de résistance étant donné que 46 % des personnes présentant une infection à Mg résistante aux macrolides y avaient été exposés au préalable, et que 96 % des personnes prenant des macrolides ont secondairement développé une résistance (60).
 - ✓ Dans notre cohorte bordelaise d'usagers de PrEP, la résistance aux macrolides était de 58 % sur nos premiers résultats (7, 52).
 - ✓ Au cours de la phase ouverte de l'essai lpergay, la résistance de Mg à l'azithromycine était de 69,6% et à la moxifloxacin de 14,8% (61).

3.6. Traitement : les dernières recommandations de 2016 des Sociétés Européenne et Française de Dermatologie et Vénérologie sont-elles encore d'actualité ?

Nous allons les résumer succinctement (55, 79) :

- Il était nécessaire de traiter les patients chez qui un prélèvement était positif à Mg, y compris les patients asymptomatiques.
- **En cas d'infection non compliquée à une souche de Mg sensible aux macrolides :**
 - Le traitement de première intention était de l'azithromycine, à la posologie de 500 mg le premier jour puis 250 mg du 2^{ème} au 5^{ème} jour, soit 1,5 g au total.
 - La josamycine à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours représentait une alternative thérapeutique.
- **En cas d'infection non compliquée à une souche de Mg résistante aux macrolides, ou en cas d'infection à Mg persistante malgré une première ligne de traitement par azithromycine,** la moxifloxacine était recommandée à la posologie de 400 mg pendant 7 à 10 jours.
- **En cas d'infection persistante à Mg malgré un traitement bien conduit par azithromycine et moxifloxacine,** deux options étaient possibles :
 - La doxycycline à la posologie de 200 mg par jour pendant 14 jours, mais qui ne sera efficace que dans 30 % des cas.
 - La pristinamycine à la posologie de 1g 4 fois par jour pendant 10 jours (sous réserve d'une tolérance médiocre).
- **En cas d'infection compliquée** (orchi-épididymite, infection génitale haute) le traitement recommandé était de la moxifloxacine à la posologie de 400 mg par jour pour une durée de 14 jours.
- Un contrôle d'éradication (Test of cure, TOC) après traitement devait être réalisé entre 3 à 5 semaines après l'initiation du traitement.
- Les patients devaient avoir des rapports sexuels protégés jusqu'à disparition des symptômes et obtention d'un contrôle d'éradication négatif.
- Une recherche des autres IST est nécessaire (Ct, Ng, *Trichomonas vaginalis*, VHA, VHB, VHC, syphilis), ainsi qu'un dépistage des partenaires des 6 mois précédents.

Ces recommandations soulèvent plusieurs questions :

- Faut-il continuer à dépister et traiter les personnes asymptomatiques alors que la résistance aux deux principaux antibiotiques augmente, et que des résistances acquises apparaissent sous traitement ?
- Ces recommandations thérapeutiques ne semblent pas tenir compte de l'évolution du profil de résistance de Mg au cours des dernières années, et semblent déjà obsolètes. Les posologies d'azithromycine recommandées soulèvent également des interrogations. La posologie de 1,5 g semble insuffisante (surtout au niveau rectal), étant donné qu'elle n'a apporté aucun bénéfice sur le taux de guérison par rapport à celle de 1 g qui était précédemment utilisée, et qu'elle entraîne l'apparition de résistances secondaires aux macrolides (72).

Afin de répondre à ces différentes problématiques, nous avons réalisé une étude sur les IST chez les usagers de PrEP bordelais, en particulier sur Mg, que nous vous présentons dans la prochaine partie, sous deux formes ; un article détaillé que nous avons soumis à une revue médicale et une lettre, après demande de modification de la forme par l'éditeur. En nous basant sur ces résultats et sur des travaux préliminaires australiens, nous avons par la suite mis en place un protocole thérapeutique pour le traitement des infections rectales asymptomatiques à Mg chez les HSH, dont nous vous exposerons ensuite les principaux résultats.

PARTIE II

**« IST chez les PrEPeurs
bordelais, bilan à deux ans
préoccupant »**

Un article en format court (« short report ») a d'abord été soumis à la revue internationale « STI » (il est présenté ci-dessous) ; finalement, après décision éditoriale, il a été demandé de le transformer en format « lettre » (présentée à la suite), elle est en attente d'acceptation par la revue.

Incidence and antimicrobial resistance of sexually transmitted infections during PreExposure Prophylaxis for HIV: a worrying outcome at two years!

DUCOURS Maïlys¹, ALLEMAN Laure¹, PUGES Mathilde¹, DEBORDE Matthieu¹, HESSAMFAR Mojgan^{2,3,4,5}, LE MAREC Fabien^{2,3}, DABIS François^{2,3,4}, PEREYRE Sabine^{6,7}, BEBEAR Cécile^{6,7}, DESCLAUX Arnaud¹, CAZANAVE Charles^{1,6,7}

¹ Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, F-33000 Bordeaux, France.

² Univ. Bordeaux, Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Centre INSERM U1219 - Bordeaux Population Health, F-33000 Bordeaux, France.

³ INSERM, Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Centre INSERM U1219 - Bordeaux Population Health, F-33000 Bordeaux, France.

⁴ Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, COREVIH d'Aquitaine, F-33000 Bordeaux, France.

⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-André, F-33000 Bordeaux, France.

⁶ Univ. Bordeaux, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae, F-33000 Bordeaux, France.

⁷ Centre Hospitalier de Bordeaux, Laboratoire de bactériologie, Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes, F-33000 Bordeaux, France.

* **Corresponding author:** Charles Cazanave, MD, PhD, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Groupe Hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, Bordeaux Cedex 33076, France (e-mail: charles.cazanave@chu-bordeaux.fr).

Abstract

Objective: Data on sexually transmitted infections (STIs) in PrEP users in France are lacking. We conducted a study to evaluate the prevalence, incidence and antimicrobial resistance to the main STIs (*Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria Gonorrhoea* (Ng), syphilis, and *Mycoplasma genitalium* (Mg)) during a Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) program.

Methods: A prospective study in Bordeaux University Hospital (France), from January 2016 to December 2017. Systematic detection of Ct, Ng and Mg by Transcription Mediated Amplification (TMA) was performed on initial and follow-up consultations in first-void urine, anorectal and oropharyngeal swabs. For Mg-positive samples, detection of 23S rRNA mutations associated with macrolide resistance was performed.

Results: 148 subjects were enrolled. At baseline, 51 persons had an STI (34.5%; 95% confidence interval (CI) 26.9-42.7). Prevalence was 11.5% for Ct (CI 6.8-17.8), 10.8% for Ng (CI 6.3-17), 6.1% for syphilis (CI 2.8-11.2), and 13.5% for Mg (CI 8.5-20.1). During follow-up, 104 STIs were diagnosed. The incidence was 89.8 for 100 person-years (PY) (CI 74.1-108.8): 25 Ct infections (21.6 for 100 PY, CI 14.6-32), 26 Ng infections (22.5 for 100 PY, CI 15.3-33), 14 cases of syphilis (12.1 for 100 PY, CI 7.2-20.4), and 28 Mg infections (24.2 for 100 PY, CI 16.7-35). At baseline and during follow-up, the anus was the most frequently infected site for all STIs and Mg was the most frequent STI. Global Mg macrolide resistance was 75%. Primary macrolide resistance of Mg was 71%. Four cases of acquired resistance after azithromycin first-line treatment were observed.

Conclusions: STIs increased in PrEP users, particularly at the anal site. Preventive measures should be enhanced. Mg infection was the most frequent STI in our study. Treating Mg could lead to increased resistance whereas withholding antibiotics in asymptomatic cases could facilitate HIV infection. Clinicians' attitude towards Mg is still to be debated.

Key words: Sexually Transmitted Infections (STIs) – Antibiotics resistance - PreExposure Prophylaxis (PrEP) - Human Immunodeficiency Virus (HIV) – *Mycoplasma genitalium* (Mg)

Key messages:

- Incidence of STIs in MSM using PrEP is on the rise
- Anorectal STIs are most frequently found
- Antibiotic resistance is frequent, especially for Mg
- Prevention needs to be improved and new treatment protocols must be found
- Screening and treatment strategies in asymptomatic Mg cases are not well defined yet

Introduction

Many trials proved that PreExposure Prophylaxis (PrEP) with oral tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine (TDF-FTC) is effective in the prevention of HIV infection in men who have unprotected anal sex with men (1). Several studies showed a concerning increase in the diagnosis of STIs in persons on PrEP, particularly at the anal site (1). Large amounts of data are available on Ng, Ct and syphilis (1). Little has been reported on Mg, another bacterial agent of STI (2). Indeed, the detection of this bacterium is not performed routinely. Its prevalence in the general population ranges 1.3% to 3.9%, but is higher in MSM, with an emphasis on anorectal infections in MSM on PrEP. Resistance rates to the two major antibiotics used for Mg treatment are high ; it can reach 70% for azithromycin and 15% for moxifloxacin (2-5).

A preliminary survey was conducted in Bordeaux university hospital during PrEP introduction. After one year on PrEP, 45% of persons had an STI. Anorectal infections were the most frequent (66%). The prevalence of Mg was about 11% (4).

Considering the lack of knowledge on STIs in PrEP users in France, especially Mg infections, we conducted a study to evaluate the prevalence and incidence of the main STIs at two years of Prep use and Mg antibiotic resistance in a French PrEP program.

Methods

A prospective study was carried out from January 1st, 2016 to December 31st, 2017 at the Bordeaux University Hospital (France), enrolling all subjects who started on PrEP.

Clinical and biological data were collected, focusing on the following: STIs during initial and follow-up consultations, antibiotic regimens, test-of-cure results. Systematic testing for bacterial STIs (Ct, Ng and Mg) was performed on first void urine, anorectal and pharyngeal swabs by Transcription Mediated Amplification (TMA, Aptima® Hologic).

Ct-positive samples were sent to the STI National Reference Center (NRC) for typing (Bordeaux University Hospital).

Ng-positive samples were cultured and antibiotic susceptibility was determined by agar disk diffusion method.

The macrolide susceptibility of Mg-positive samples was determined by real-time PCR targeting macrolide resistance-associated mutations in the 23s rRNA gene (ResistancePlus MG kit, SpeedX, Australia or in house FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) real-time PCR) (6). Mg was not tested for fluoroquinolone resistance.

The study was performed with oral informed consent in accordance with French ethical guidelines (CNIL agreement #2043908).

Results

148 PrEP users were included in the study. Among them, 145 were MSM, two were transgenders and one was an heterosexual woman, median age was 35 years (InterQuartile Range IQR 28-43). Median follow-up was 9.5 months (IQR 4.4-13.7). Twenty-nine participants (19.6%) were lost to follow-up.

At baseline, 51 participants (34.5%) had an STI (95% Confidence Interval (CI) 26.9-42.7); most of them had a single infection (80%). During follow-up, 104 STIs were diagnosed in 63 PrEP users. The incidence was 89.8 for 100 person-years (PY) (CI 74.1-108.8). No HIV infection was diagnosed.

At baseline, prevalence of STIs was 11.5% for Ct (CI 6.8-17.8), 10.8% for Ng (CI 6.3-17), 6.1% for syphilis (CI 2.8-11.2), 13.5% for Mg (CI 8.5-20.1), and 0.7% for HPV infection (0.02-3.7). During follow-up there were 25 cases of Ct infection (incidence, 21.6 for 100 PY, CI 14.6-32), 26 Ng infections (incidence, 22.5 for 100 PY, CI 15.3-33), 14 syphilis (incidence, 12.1 for 100 PY, CI 7.2-20.4), 28 Mg infections (incidence, 24.2 for 100 PY, CI 16.7-35), 4 cases of new HPV infections (incidence of 3.5 for 100 PY, CI 1.3-9.2), 7 urethritis of indeterminate etiology (incidence, 6 for 100 PY, CI 2.9-12.7) (Table 1).

Anorectal infections were the most frequent at baseline and during follow-up, representing 58% of our samples for all Ct, Ng and Mg infections. At baseline, 55%, 58%, and 52% of Ct, Ng and Mg infections were anorectal infections, respectively. During follow-up, 18 of 26 Ct-positive samples (69%), 16 of 31 Ng-positive samples (52%), 18 of 29 Mg-positive samples (62%) were collected with an anal swab (Table 1). All these anorectal infections were asymptomatic.

Carriage of Mg in the oropharynx was less frequent (14%) than both carriage of Ct and Ng, 25 and 36 %, respectively. All these oropharynx infections were asymptomatic.

Mg carriage in first-void urine was higher (28%) than Ct and Ng carriage, 10 and 11 %, respectively. Only two participants with an Mg-positive urine sample were symptomatic (2/14, 14%); whereas 60% (3/5) and 80% (4/5) of participants with a positive urine sample for Ct and Ng were symptomatic, respectively.

Of the 50 Mg-positive samples detected using TMA, 28 led to PCR amplification. Global macrolide resistance rate was 75% (21/28), primary macrolide resistance was 71% (17/24). Four cases of acquired resistance after first line azithromycin treatment were found. Among them, three subjects had received the prolonged azithromycin treatment schema of 5 days. The most frequently prescribed antibiotics were azithromycin (total doses, 1.5 g to 2 g), and moxifloxacin (in case of macrolide resistance).

No failure was seen under benzathine benzylpenicillin or doxycycline treatment for syphilis.

Among the 44 Ct-positive samples, 20 were analyzed for typing. 18 could be amplified, none of them belonged to genovar L. Ct infection was mostly treated with doxycycline. No treatment failure was observed.

Ng culture was performed in 12 participants with Ng-positive samples, it was positive in six of them (five anal and one oropharyngeal samples). Fluoroquinolone resistance was found in two strains, cyclin resistance in one; no ceftriaxone resistance was noted. Single dose of intra-muscular ceftriaxone was the most common antibiotic regimen used. No clinical failure was described.

Discussion

Our study confirms the increase of STI rates in PrEP users, particularly at the anal site. After two years, the global STI prevalence and incidence were respectively 34.5% and 89.8 for 100 PY. The same phenomenon has been observed in other countries. This can be explained by behavioral disinhibition in PrEP users, particularly anal condomless sex, condomless sex with an HIV-positive or HIV-unknown partner, or chemsex (1).

As previously described, Mg carriage in the oropharynx is not frequent in MSM (4). Transmission of this STI agent through oral sex is likely to be rare. Interestingly, participants with Mg-positive first-void urine samples are mainly asymptomatic, while Ct and particularly Ng-positive urine samples are more often collected in symptomatic patients. This point may be interesting to select the multi-site systematic sampling recommended among PrEP users. Testing for Ct and Ng in asymptomatic persons in anorectal and oropharynx sites is an effective strategy; as previously demonstrated (7), the missed diagnosis rate is lowest (6%). In cases of urethral discharge, Ct and Ng testing can be added. Mg testing could be done in the anorectum and on first-void urine of symptomatic patients.

STIs, especially anorectal infections, represent a major risk factor for HIV transmission in this population. Disruption of the mucosal surface (in case of ulcerative disease) and mucosal inflammation recruiting HIV target cells to the epithelium are great enhancers of HIV transmission (2). Mg, like Ct or Ng, is a risk factor to HIV acquisition. A meta-analysis showed a strong association between Mg and HIV infection, especially in African populations (8). No HIV infection was diagnosed in our study.

There is a scarcity of data on Mg in France because the detection of this bacterium is not performed routinely. Our study showed that Mg infections are the most common STI at baseline and during follow-

up, with a prevalence of 13.5% (CI 8.4-20.1) and an incidence of 24.2 for 100 PY (CI 16.7-35). Anorectal infections were the most frequent (58%). This represents a bigger burden of Mg infection than earlier found in the same cohort after an inclusion period of one year (4).

Macrolides are the first-line treatment for uncomplicated Mg infections (3). The rate of Mg macrolide resistance in our patients is higher (75%): primary resistance was about 71%, and we describe four cases of acquired resistance under macrolide treatment. This is similar to international data (3, 5, 9, 10). Systematic search for Mg macrolide resistance associated mutations is recommended (3). Second-line treatment is moxifloxacin (3), and resistance to this fluoroquinolone is emerging as well (3, 5). Considering this data, the 2018 English guidelines (9) recommended a sequential pattern using doxycycline and high dose of macrolides, or fluoroquinolones in case of macrolide resistance. In an Australian study, the efficacy of sequential treatment for Mg-urethritis by doxycycline, and azithromycin or moxifloxacin, was 94.8% and 92.2%, respectively. Doxycycline is only active in 33% of cases, but its use decreases the bacterial load and improves treatment efficacy (10).

Conclusion

STIs are dramatically rising among MSM on PrEP, and rectal infections play a major role. Preventive measures should be enhanced and promotion of condom use should be pursued. Mg infections were the most frequent STIs in our study. Systematic screening for Mg, especially in the rectum, is still debated in the setting of PrEP programs. Antibiotic overuse drives Mg resistance, whereas withholding treatment of asymptomatic infection could facilitate HIV transmission in a high-risk population. Clinicians' attitude towards Mg in the PrEP era is still to be debated.

Acknowledgments: the authors thank Chloé Le Roy for technical assistance

Table 1. Prevalence, incidence and repartition by anatomic site of STIs among 148 PrEP users.

STIs	All STIs	Ct	Ng	Mg	Syphilis	Condyloma	Indeterminate urethritis
STIs at baseline ^a N	51	17	16	20	9	1	0
STI prevalence % [CI 95%]	34.5 [26.9; 42.7]	11.5 [6.8; 17.8]	10.8 [6.3; 17]	13.5 [8.5; 20.1]	6.1 [2.8; 11.2]	0.68 [0.02; 3.7]	0
STIs during follow-up ^b N	104	25	26	28	14	4	7
STI incidence, density for 100 PY [CI 95%]	89.9 [74.1; 108.8]	21.6 [14.6; 32]	22.5 [15.3; 33]	24.2 [16.7; 35]	12.1 [7.2; 20.4]	3.5 [1.3; 9.2]	6 [2.9; 12.7]
Number of positive samples at baseline	58	18	19	21			
First-void urine N (%)	8 (14)	1 (6)	1 (5)	6 (29)			
Anorectal site N (%)	32 (55)	10 (55)	11 (58)	11 (52)			
Oropharyngeal site N (%)	18 (31)	7 (39)	7 (37)	4 (19)			
Number of positive samples during follow-up	86	26	31	29			
First-void urine N (%)	16 (19)	4 (15.5)	4 (13)	8 (28)			
Anorectal site N (%)	52 (60)	18 (69)	16 (52)	18 (62)			
Oropharyngeal site N (%)	18 (21)	4 (15.5)	11 (35)	3 (10)			

STI: Sexually Transmitted Infection, PY: Person Year

^a STIs at baseline : by pathogen at least one of the three anatomic sites (oropharyngeal, first void urine, anal), and for all STIs, at least one of the six STIs for prevalent

^b STIs during follow up: by pathogen at least one of the three anatomic sites (oropharyngeal, first void urine, anal), and for all STIs sum of all STIs episodes by type during follow-up

References

1. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behavior of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):402-10.
2. Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect*. 2012;42(9):381-92.
3. 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.
4. Deborde M, Pereyre S, Puges M, Bébéar C, Desclaux A, Hessamfar M, Le-Roy C, Le-Marec F, Dabis F, Cazanave C. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV Pre-exposure Prophylaxis program. *Med Mal Infect*. 2019 [epub ahead of print, available on : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.007>].
5. Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex with Men in Alabama. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):796-8.
6. Touati A, Peuchant O, Jensen JS, Bébéar C, Pereyre S. Direct detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* isolates from clinical specimens from France by use of real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol*. 2014 May;52(5):1549-1555.
7. Allam C, Charre C, Salord H, Fernandez C, Caillon P, Oria F, Ferry T, Pradat P, Chidiac C, Cotte L. Screening for *Neisseria gonorrhoea* and *Chlamydia trachomatis* infections in men who have sex with men: should the three sites be systematically collected? *Med Mal Infect*. 2018;48(4, Supplément):S96.
8. Napierala Mavedzenge S, Weiss HA. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(5):611-20.
9. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. [internet]. 2017. Available online at : https://www.bashhguidelines.org/media/1182/bashh-mgen-guideline-2018_draft-for-consultation.pdf
10. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560.

Manuscrit (référence : sextrans-2019-054070.R3) soumis sous forme de lettre le 30 mai 2019 à la revue “STI”

Data on the occurrence of STIs among men who have sex with men (MSMs) who access pre-exposure prophylaxis (PrEP) in France are lacking, especially about *Mycoplasma genitalium* (Mgen). We previously reported on the prevalence of STIs in a population who completed one year of PrEP at the Bordeaux University Hospital; prevalence of Mgen was 11% (9/89) in this study¹. Here we report findings from a prospective study conducted in our hospital from January 2016 to December 2017 that extend the data to two years of PrEP. Systematic testing for *Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria gonorrhoeae* (Ng), syphilis, and Mgen was performed every 3 months on first void urine and anorectal and pharyngeal swabs using transcription-mediated amplification (TMA). Mgen-positive samples underwent testing for 23S rRNA mutations associated with macrolide resistance. Overall, 148 participants were enrolled, comprising 145 MSMs, two transgender subjects, and one heterosexual woman, with a median age of 35 years. At PrEP initiation, 51/148 participants (34.5%) had an STI. Prevalence rates were 11.5%, 10.8%, 6.1%, and 13.5% for Ct, Ng, syphilis, and Mgen, respectively. During follow-up, 104 new STIs were diagnosed. Incidence per 100 person-years was 89.8 overall, and 21.6 for Ct (n=25), 22.5 for Ng (n=26), 12.1 for syphilis (n=14), and 24.2 for Mgen (n=28). At baseline and during follow-up, the anus was the most commonly infected site. Prevalence of Mgen macrolide resistance was 21/28 (75.0%), with four cases of resistance acquired after first-line azithromycin treatment. There is a high prevalence and incidence of STIs among MSMs accessing PrEP in France. Preventive measures should be enhanced. Mgen infections, including infections with drug-resistant Mgen are common. Whereas systematic screening of Mgen is not currently recommended in PrEP programs, the new BASHH guidelines recommend testing for symptomatic patients and their partners.²

Acknowledgments: The authors thank Chloé Le Roy for technical assistance.

Ethics approval: The study was performed with oral informed consent, in accordance with French ethical guidelines (CNIL agreement #2043908).

References

1. Deborde M, Pereyre S, Puges M, Bébéar C, Desclaux A, Hessamfar M, Le-Roy C, Le-Marec F, Dabis F, Cazanave C. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV Pre-exposure Prophylaxis program. *Med Mal Infect.* 2019 [epub ahead of print, available on : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.007>].
2. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. [internet]. 2017. Available online at: https://www.bashhguidelines.org/media/1182/bashh-mgen-guideline-2018_draft-for-consultation.pdf

PARTIE III

Etude pilote sur le traitement des infections rectales à *Mycoplasma genitalium*

1. Justificatif de l'étude

Les infections à Mg sont de plus en plus nombreuses, en particulier chez les HSH. Dans cette population, la localisation rectale est la plus fréquente, mais le plus souvent asymptomatique. Leur traitement nous semblait néanmoins justifié : les infections à Mg sont un facteur de risque d'acquisition du VIH (62), et les patients asymptomatiques peuvent constituer un réservoir. Cependant l'éradication de Mg devient problématique du fait d'une augmentation des résistances et d'échecs thérapeutiques sous macrolides.

Un travail australien de 2017 a testé la mise en application de deux nouvelles approches dans le traitement des infections génito-urinaires à Mg. Tout d'abord, utiliser des doses d'azithromycine plus élevées, car la posologie actuelle paraissait insuffisante pour augmenter le taux de guérison (72). Ensuite, réaliser un traitement séquentiel en administrant de la doxycycline avant les macrolides ou les fluoroquinolones (selon la résistance aux macrolides). Même si la doxycycline n'est efficace que dans une urétrite sur trois (80, 81), des études ont constaté que les patients traités par macrolides ayant reçu de la doxycycline au préalable avaient un meilleur taux de guérison (81, 82) ; l'hypothèse est que la doxycycline permet de faire diminuer la charge bactérienne ; plus la charge bactérienne de Mg est faible, meilleur est le succès thérapeutique (83, 84). L'étude a été réalisée entre 2016 et 2017 (85). Les patients présentant une infection à Mg (urétrites, cervicites et prostatites) ont reçu de la doxycycline (200 mg par jour pendant 7 jours) puis de l'azithromycine à 2,5 g (1 g le premier jour puis 500 mg les trois jours suivants) ou de la sitafloxacin (200 mg par jour pendant 7 jours) selon leur profil de résistance aux macrolides. La sitafloxacin était utilisée car les auteurs avaient constaté une meilleure CMI *in vitro*, et qu'elle restait active sur certaines souches résistantes à la moxifloxacin (76, 77). Les résultats étaient sans équivoque : le succès chez les patients sensibles aux macrolides était de 94,8 % (IC 95 % 87,2-98,6) et, chez les patients résistants aux macrolides, de 92,2% (IC 95 % 87,1-95,8) La charge bactérienne au niveau des prélèvements urinaires avait significativement diminué après le traitement par doxycycline ($p < 0,0001$) (Figure 12).

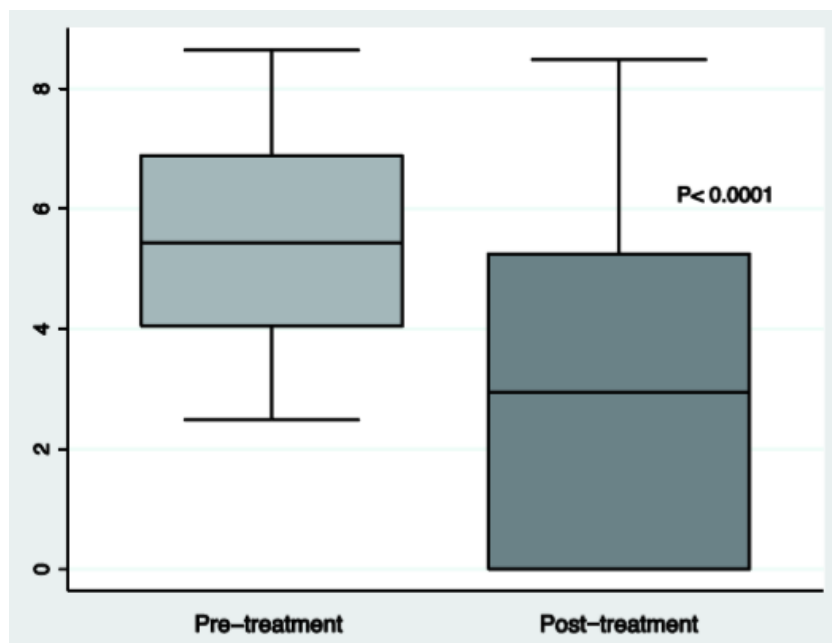


Figure 12 – Charge bactérienne (log10) de Mg au niveau urinaire avant et après doxycycline (n=56) (85).

Les résultats préliminaires de ce travail avaient été présentés en 2017 au « Sexually Transmitted Disease (STD) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) World Congress » (86). Nous étions alors déjà confrontés dans notre pratique clinique à une forte augmentation du portage rectal asymptomatique de Mg et de sa résistance aux macrolides chez les HSH. Nous nous sommes demandés si les protocoles de cette étude préliminaire étaient extrapolables à nos patients.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité d'un traitement séquentiel par doxycycline puis macrolides chez les patients HSH présentant un portage rectal asymptomatique à Mg sensible (ou NA) aux macrolides.

2. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective dans le SMIT du GH Pellegrin au CHU de Bordeaux du 01/11/2017 au 14/09/2018. L'ensemble des patients HSH de plus de 18 ans présentant une TAAN anale positive à Mg sans symptomatologie de rectite étaient inclus. Les patients présentant un portage rectal à Ct étaient exclus. Pendant cette période, le protocole pour le traitement du portage rectal asymptomatique de Mg sur le GH Pellegrin était le suivant (Figure 13) :

- En cas de prélèvement sensible aux macrolides ou de sensibilité indéterminée du fait d'un prélèvement NA :
 - Traitement par azithromycine 1,5 g sur 5 jours (500 mg le premier jour puis 250 mg par jour du deuxième au cinquième jour)
 - Ou traitement séquentiel par doxycycline 100 mg matin et soir 7 jours puis azithromycine 1,5 g sur 5 jours
 - Réalisation d'une TAAN de contrôle au septième jour et à la cinquième semaine de la date d'initiation du traitement
- En cas de résistance aux macrolides, traitement par moxifloxacine 400 mg par jour pendant 7 jours, avec TAAN de contrôle à cinq semaines de l'initiation du traitement
- Le profil de sensibilité aux macrolides était établi sur prélèvement anal. En cas de prélèvement NA, la recherche de résistance pouvait se faire sur prélèvement urinaire.

Le critère de jugement principal était l'efficacité thérapeutique, définie par la négativation de la TAAN de contrôle à la cinquième semaine (sous réserve de l'absence de recontamination).

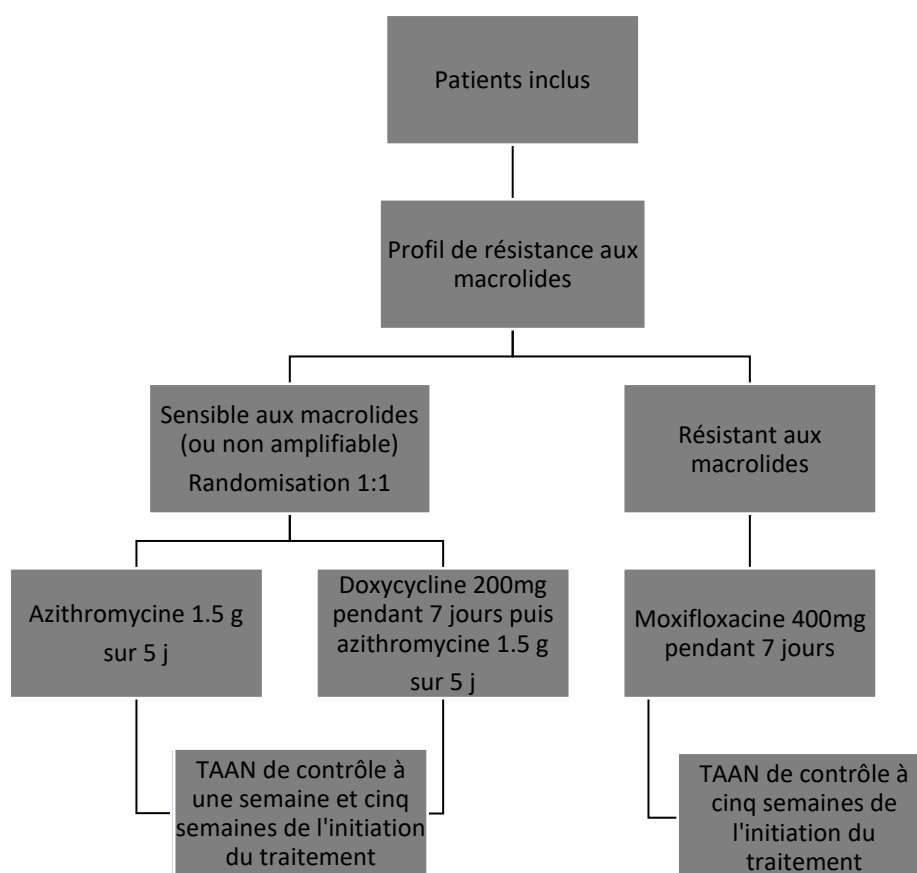


Figure 13 - Résumé de la prise en charge thérapeutique au cours de l'étude.

Les données suivantes ont été recueillies :

- L'âge ;
- Le motif de suivi dans le service ;
- La recherche d'autres IST ;
- Concernant Mg :
 - Une PCR quantitative ciblant Mg et une recherche de résistance aux macrolides étaient réalisées à chaque prélèvement Mg-positif ;
 - En cas de positivité de la TAAN après un traitement par moxifloxacine, la recherche de résistance aux fluoroquinolones au niveau du gène *parC* ;
 - L'exposition antérieure à un traitement par azithromycine.

La détection de Mg était réalisée par TMA selon la méthode Aptima Mg assay (Hologic).

La quantification de Mg était réalisée par PCR « maison » en temps réel selon la méthode Taqman ; les « Cycle Threshold » (CT) (nombre de cycle de PCR pour lequel l'intensité de la fluorescence émise a dépassé une valeur seuil) et le nombre de copies par μL étaient rendus (c/ μL).

La résistance aux macrolides était déterminée par PCR en temps réel selon la méthode SpeeDx ou par une FRET PCR.

La détermination de la résistance aux fluoroquinolones était faite par une PCR *parC* suivi d'un séquençage.

3. Résultats

Entre le 01/11/2017 et le 14/09/2018, 28 patients ont été inclus, dont cinq ont été perdus de vue au cours du suivi.

- **Caractéristiques des patients :**
 - L'âge moyen était de 36 ans ;
 - 14 patients étaient suivis dans le service dans le cadre de la PrEP (50 %), 11 pour une infection par le VIH (39,3 %), et trois avaient été reçus à plusieurs reprises dans le cadre de bilan d'IST (10,7 %).

- **Au diagnostic**, sur 28 prélèvements anaux Mg-positifs (Figure 14) :
 - Quatorze étaient sensibles aux macrolides (n = 3) ou NA (n = 11). Sept patients ont été traités par azithromycine (dont 5 NA) et sept par traitement séquentiel (dont 6 NA).
 - Quatorze étaient résistants aux macrolides, tous ont été traités par moxifloxacine.
 - Pour les PCR quantitatives :
 - ✓ 12 étaient positives, cinq étaient faiblement positives (cycle seuil de détection de 38). La moyenne des CT était de 36, et des charges bactériennes de 2,6 cp/μL.
 - ✓ 11 étaient NA.

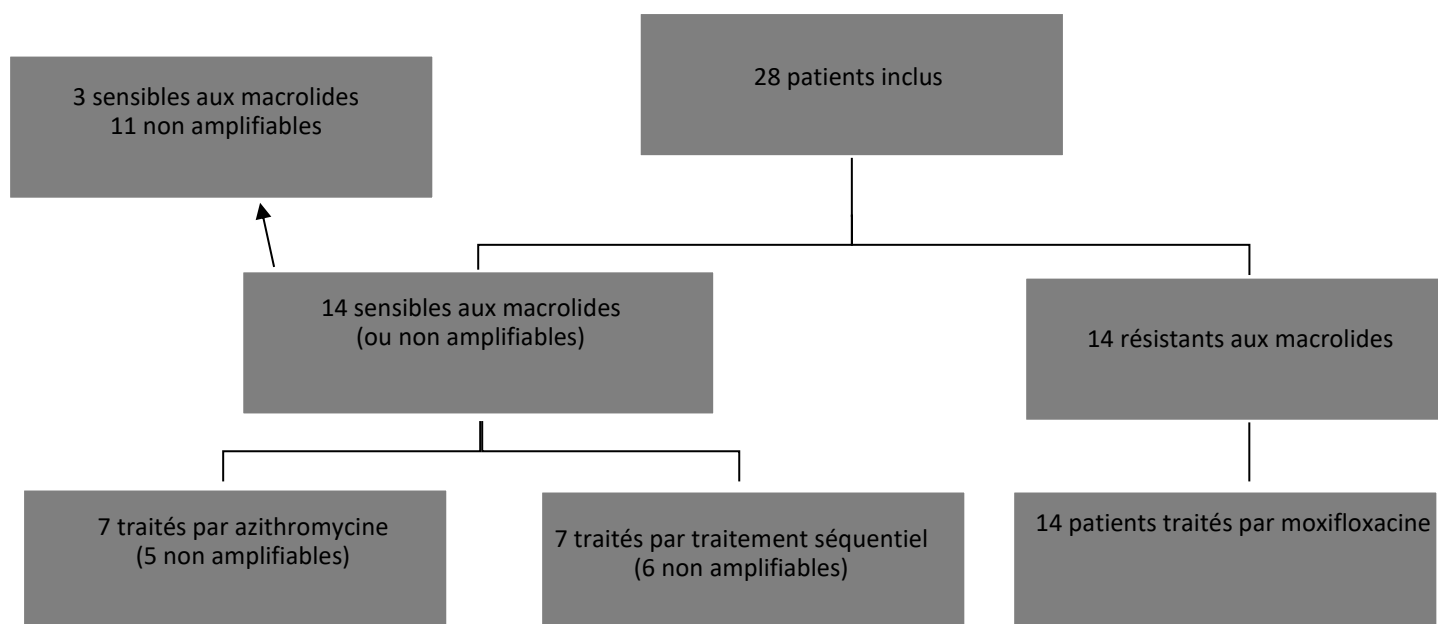


Figure 14 – Répartition des 28 patients au diagnostic.

- **Suivi du traitement (Tableau 2) :**
 - Le traitement a été efficace chez 69,5 % des patients (16/23).
 - **Au cours du traitement par azithromycine seule** : le traitement a été efficace chez 83 % des patients (5/6, avec un perdu de vue).
 - **Au cours du traitement séquentiel** : le traitement a été efficace chez 33 % des patients (2/6, avec un perdu de vue).

- **Au cours du traitement par moxifloxacine :**
 - ✓ Le traitement a été efficace chez 81,8 % des patients (9/11, 3 perdus de vue).
 - ✓ Il n'existait pas de résistance aux fluoroquinolones sur les deux TAAN de contrôle positives.

- Six des sept patients avec une TAAN positives à 5 semaines de l'initiation du traitement ont reçu un traitement de deuxième intention par moxifloxacine. Un des patients n'a pas été traité.

Tableau 2 - Synthèse des résultats (n = 28)

	Azithromycine	Séquentiel	Moxifloxacine	Total
Nombre de patients	7 (25 %)	7 (25 %)	14 (50 %)	28
SUCCES	5/6 (83 %)	2/6 (33 %)	9/11 (82 %)	16/23 (69 %)
TAAN J7+, TAAN S5-	1 (TAAN J7 : résistance aux macrolides)	2 (TAAN J7 : un NA et un résistant aux macrolides)		3
TAAN J7-, TAAN S5-	4	0		4
TAAN S5-			9	9
ECHEC	1	4	2	7
TAAN J7+, TAAN S5+	1 (TAAN J7 et S5 : NA pour la recherche de résistance aux macrolides)	1 (TAAN J7 NA et S5 résistance aux macrolides)		2
TAAN J7-, TAAN S5+	0	2 (1 TAAN NA, 1 résistant aux macrolides)		2
TAAN S5+		1 (TAAN NA)	2 (1 TAAN résistant aux macrolides et 1 TAAN NA)	3
PERDU DE VUE	1	1	3	5

- **Evolution des PCR quantitatives (n = 14)** : il nous semblait intéressant de comparer la charge bactérienne des patients traités par azithromycine avec ou sans doxycycline. L'hypothèse était que la diminution de la charge bactérienne était plus rapide et plus importante au cours du traitement séquentiel après 7 jours de doxycycline. Malheureusement il nous était difficile de conclure du fait d'un nombre important de prélèvements NA pour réalisation de la PCR quantitative (Tableau 3).

Tableau 3 - Evolution des PCR, de la résistance aux macrolides et de la charge bactérienne chez les patients sensibles (ou NA) aux macrolides (n = 14).

Patients	TAAN J0			TAAN J7			TAAN S5		
	Résultat	Résistance aux macrolides	Charge bactérienne (nombre de copies/μL)	Résultat	Résistance aux macrolides	Charge bactérienne (nombre de copies/μL)	Résultat	Résistance aux macrolides	Charge bactérienne (nombre de copies/μL)
Traitement par azithromycine									
1	+	Sensible	2,13E+00	-			-		
2	+	Sensible	1,28E+00	-			-		
3	+	NA	NA	-			-		
4	+	NA	1,15E+00	-			-		
5	+	NA	NA	+	NA	NA	+	NA	1,28E+00
6	+	NA	NA	+	Résistant	2,7E+00	-		
7	+	NA	NA	-					
Traitement séquentiel									
8	+	NA	1,62E+00	-			+	NA	NA
9	+	NA	1,28E+00	-			+	Résistant	NA
10	+	NA	NA	+	NA	NA	+	Résistant	NA
11	+	Sensible	1,67E+0,2	+	NA	NA	-		
12	+	NA	NA	+	Résistant	NA	-		
13	+	NA	NA						
14	+	NA	NA				+	NA	NA

- **Concernant les résistances aux macrolides :**

- Sur l'ensemble des prélèvements positifs au cours de l'étude (n = 39), trois étaient sauvages, 18 étaient NA, 18 étaient résistants. Sur les prélèvements amplifiables, la résistance globale aux macrolides est de 86 % (18/21), la résistance primaire de 82 % (14/17), et il existe quatre cas de résistance acquise sous traitement (Tableau 4) :

- ✓ Un patient au cours d'un traitement par azithromycine. Il présentait une TAAN de contrôle au septième jour positive avec une résistance aux macrolides. Sa TAAN avant traitement était sensible aux macrolides. Sa TAAN à 5 semaines était négative.

- ✓ Trois au cours du traitement séquentiel :

- Le premier présentait une TAAN de contrôle au septième jour positive avec une résistance aux macrolides. Sa TAAN avant initiation du traitement était NA. Sa TAAN à 5 semaines était négative.

- Le deuxième présentait une résistance aux macrolides sur sa TAAN à 5 semaines. Sa TAAN avant initiation du traitement était NA. Sa TAAN à 7 jours était négative.

- Le troisième présentait une TAAN à 5 semaines positive avec résistance aux macrolides. La TAAN avant traitement était NA. Sa TAAN au septième jour était positive mais NA.

- **Se pose la question d'une résistance aux macrolides non détectée avant initiation du traitement.**

- Exposition antérieure aux macrolides :

- ✓ Deux des 14 patients présentant une résistance aux macrolides avant traitement avaient été exposés au préalable à un traitement par azithromycine (dose unique de 1 g).

- ✓ Deux des 4 patients ayant acquis une résistance sous traitement avaient été exposés aux macrolides (dose unique de 1 g).

Tableau 4 - Evolution de la résistance aux macrolides chez les patients présentant un prélèvement initial sensible aux macrolides (ou NA) (n=14)

Traitement	Azithromycine (n = 7)	Séquentiel (n = 7)
Avant traitement		
<i>Sensible aux macrolides</i>	2/7	1/7
NA	5/7	6/7
TAAN à 7 jours résistant aux macrolides	½	1/3
TAAN à 5 semaines résistant aux macrolides	0/1	2/4

- **Le taux de co-infection pendant le suivi** était de :
 - 21 % (n = 6) pour Ct (quatre au niveau anal, deux au niveau pharyngé)
 - 21 % (n = 6) pour Ng (quatre au niveau anal, deux au niveau pharyngé)
 - 36 % (n = 10) pour la syphilis.

4. Discussion

Notre étude sur un petit effectif de patients n'a pas permis de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement séquentiel pour l'éradication du portage rectal asymptomatique de Mg chez les HSH.

Cela peut être lié à plusieurs raisons :

- Tout d'abord, les 11 prélèvements NA correspondaient probablement à des échantillons dont la résistance aux macrolides n'a pas été détectée du fait d'une très faible charge bactérienne.
- Ensuite, l'azithromycine était prescrite à la posologie de 1,5 g. Il a été montré que cette posologie est pourvoyeuse d'échecs thérapeutiques et d'apparition de résistance sous traitement, notamment au niveau anal. Une étude ayant comparé le traitement des urétrites par azithromycine 1,5 g ou par azithromycine 1 g n'a pas trouvé de différence significative en termes d'efficacité thérapeutique ; la posologie de 1,5 g était efficace chez 58 % des patients et celle de 1 g chez 52 % des patients (IC 95 % 42-62 ; p = 0,34) (72).
- Nous avons également constaté que le suivi chez ces patients était difficile et aléatoire. Les TAAN de contrôle n'étaient pas toujours réalisées, ou bien pas aux dates demandées. Nous ne disposons d'aucune certitude sur l'observance thérapeutique. Il est très probable que certains patients ayant une TAAN positive à 5 semaines ne présentaient pas d'échec

thérapeutique mais se soient en fait réinfectés par une autre souche de Mg. Pour vérifier cette hypothèse il faudrait appliquer une méthode d'épidémiologie moléculaire (87). Il existe également des possibilités de clairance spontanée (88).

- Même si nous ne disposons pas de données sur l'évolution des PCR quantitatives en cours de traitement, nous pouvons supposer que les patients chez lesquels le traitement a été efficace avaient probablement une charge bactérienne moins élevée que les autres.

Un point positif est l'efficacité d'un traitement « raccourci » à 7 jours des infections rectales à Mg résistants aux macrolides. En effet, les recommandations sont assez équivoques, avec une fourchette thérapeutique de 7 à 10 jours. Dans une volonté d'abroger ces fourchettes, de raccourcir les durées de traitement (particulièrement avec la classe des fluoroquinolones), nous avons opté pour un schéma à 7 jours (que nous utilisons depuis en pratique), sans échecs majeurs et sans émergence de résistance aux fluoroquinolones. En effet, nous n'avons pas détecté de résistance aux fluoroquinolones, mais seule la mutation dans le gène *parC* était recherchée.

Notre travail confirme le taux élevé de résistance aux macrolides. La résistance globale était de 86 %, la résistance primaire de 82 %, et nous avons eu quatre cas d'acquisition de résistance sous traitement, dont deux avaient été pré-exposés à de l'azithromycine monodose. Deux des patients résistants aux macrolides lors de l'initiation du traitement avaient également reçu un traitement dose unique par azithromycine. Nous n'avons pas pu recueillir l'existence d'une exposition antérieure chez les autres HSH, mais la démonstration faite par ces quatre patients est éloquent : l'exposition antérieure à l'azithromycine est pourvoyeuse d'échecs thérapeutiques et d'apparition de résistances. Cela a été confirmé dans plusieurs autres études (72, 82). Dans l'étude ayant comparé la posologie de 1,5 g d'azithromycine à celle de 1 g, les facteurs associés à un échec de traitement par azithromycine étaient l'exposition préalable aux macrolides (RR 24,2 ; IC 95 % : 5,7-102,3, $p < 0.001$) et le fait d'être HSH (RR 4,9, IC 95 % 1,1-21,1, $p = 0,04$) (72).

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence « la supériorité » d'un traitement séquentiel pour l'éradication du portage rectal asymptomatique de Mg chez les HSH, contrairement à d'autres études internationales (85, 86), qui ont permis une actualisation des recommandations thérapeutiques de Mg en Australie et en Angleterre (67, 71). Ceci sera abordé dans la prochaine partie.

PARTIE IV

Evolution de la prise en charge de *Mycoplasma*

***genitalium* :**

Une nécessité

1. Les dernières recommandations de 2018

Durant la réalisation de notre travail sur le traitement séquentiel, les résultats définitifs de l'étude australienne ont été publiés (85). S'appuyant en grande partie dessus, les recommandations anglaises et australiennes concernant le traitement des infections à Mg ont été actualisées en 2018. Elles tiennent compte des données épidémiologiques les plus récentes concernant Mg, que nous avons déjà évoquées : augmentation de la prévalence de cette infection, notamment chez les HSH, augmentation de la résistance aux macrolides, échecs thérapeutiques après traitement par azithromycine à la posologie de 1,5 g avec un haut risque d'apparition de résistance sous traitement.

1.1. Recommandations australiennes d'après l'« Australasian Sexual Health Alliance » (juillet 2018)

Elles sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 5) (71).

Tableau 5 - Recommandations australiennes pour le traitement des infections à Mg (71).

Principal Treatment Options		
Situation	Recommended	Alternative
M. genitalium infection known or suspected to be macrolide-susceptible	Doxycycline 100mg bd for 7 days followed by Azithromycin 1g stat then 500mg daily for three days (total 2.5g)*	Doxycycline 100mg bd for 7 days followed by Azithromycin 1g single dose*
M. genitalium infection known or suspected to be macrolide-resistant	Doxycycline 100mg bd for 7 days followed by Moxifloxacin 400mg daily for 7 days	
Pelvic inflammatory disease due to <i>M.genitalium</i>	Moxifloxacin 400mg daily for 14 days**	

* Nous ne savons pas à l'heure actuelle si les meilleurs résultats obtenus avec ce traitement sont liés à l'augmentation de la posologie d'azithromycine ou au traitement préalable par doxycycline.

** Les résultats du profil de résistance de Mg sont souvent connus 1 semaine après le début du traitement. Il peut être raisonnable de raccourcir le traitement par la moxifloxacin à 10 jours, en raison du coût et de la toxicité potentielle de ce médicament (ceci n'a pas été étudié).

Il est recommandé de ne plus dépister les patients asymptomatiques.

1.2. Recommandations anglaises de la « British Association of Sexual Health and HIV » (BASSH) (septembre 2018).

- **En cas d'infection non compliquée (urétrite, cervicite ou rectite) :**

- Les recommandations sont résumées dans la figure ci-dessous (Figure 15).

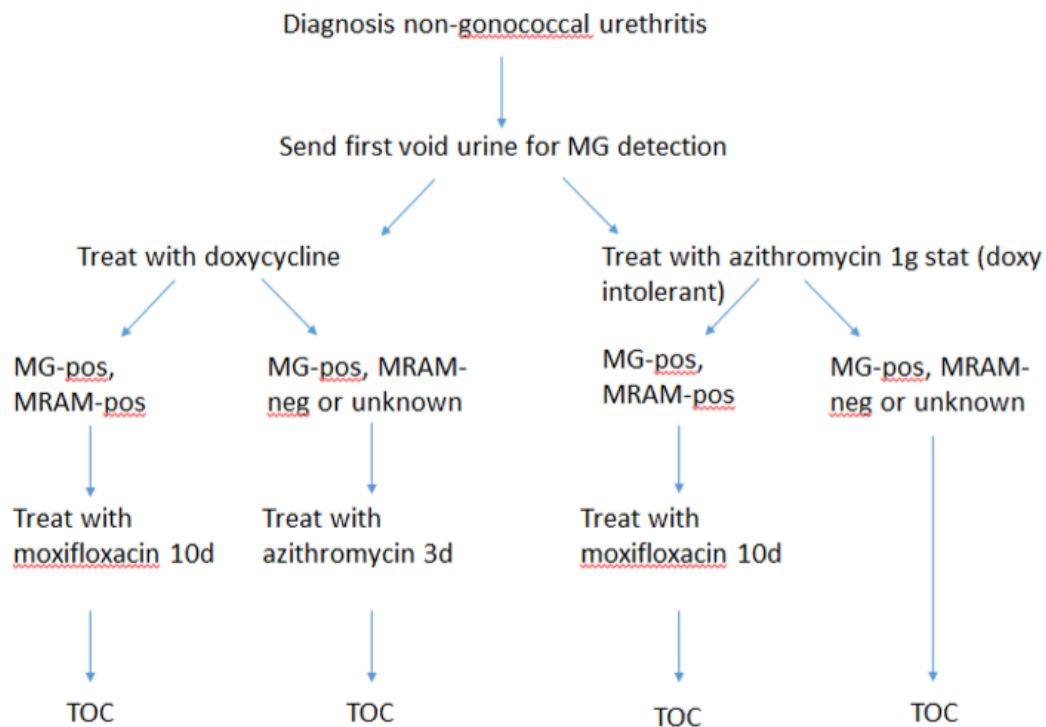


Figure 15 – Recommandations anglaises pour le traitement des infections non compliquées à Mg (67).

MG : *Mycoplasma genitalium*; MRAM : macrolide resistance associated mutation; TOC: test of cure; D : day

- Il était recommandé d’initier un traitement par doxycycline à la posologie de 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours après réalisation d’un prélèvement.
- En cas d’identification de Mg sensible (ou NA) aux macrolides, le patient recevait ensuite de l’azithromycine à la posologie 2 g (1 g le premier jour puis 500 mg le deuxième et le troisième jour).
- En cas d’identification de Mg résistant aux macrolides, le traitement par doxycycline était suivi d’un traitement par moxifloxacine à la posologie de 400 mg par jour pendant 10 jours.

- **En cas d'infection compliquée** (orchi-épididymite, infection génitale haute), le patient était traité par moxifloxacine 400 mg pendant 14 jours.

- Il était recommandé de réaliser un TOC entre 3 et 5 semaines après l'initiation du traitement.
- **Des alternatives étaient proposées en cas d'échec aux précédents traitements :**
 - doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis pristinamycine 1 g 4 fois par jour pendant 10 jours ;
 - pristinamycine 1 g 4 fois par jour pendant 10 jours ;
 - doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours ;
 - moxifloxacine 400 mg par jour pendant 14 jours.

Il était recommandé de dépister Mg dans les situations suivantes :

- **les patients symptomatiques** présentant des manifestations évocatrices d'infection à Mg (urétrite non gonococcique, épididymite, prostatite par contamination sexuelle, cervicite, infection génitale haute)
- les patients asymptomatiques ayant un partenaire sexuel infecté à Mg (67).

Les avis émis par ces deux sociétés savantes diffèrent des recommandations européennes de 2016 (55) car elles ne préconisent plus ni le dépistage, ni le traitement des patients asymptomatiques. Ce point est toujours débattu. Nos travaux permettent-ils d'apporter des éléments de réponse nouveaux ?

2. Principaux résultats de nos travaux

2.1. Mg chez les HSH : une épidémiologie particulière

La prévalence et l'incidence des infections à Mg chez les HSH sont très élevées. Mg est le premier agent responsable d'IST chez nos 148 usagers de PrEP. Sa prévalence était de 13,5 % (IC 95 % 8,5-20,1) et son incidence de 24,2 PA (IC 95 % 16,7-35). La localisation rectale était la plus fréquente ; elle représentait 52 % des cas prévalents et 62 % des cas incidents. Elle était toujours asymptomatique.

Les autres IST (Ct, Ng, syphilis) étaient également très fréquentes. Ct et Ng étaient également le plus souvent responsables d'infections rectales.

Mg était très souvent résistant aux macrolides, que cette résistance soit primaire ou acquise sous antibiothérapie. Chez nos usagers de PrEP, la résistance globale aux macrolides était

de 75 % ; la résistance primaire était de 71 %, et quatre cas de résistance acquise sous traitement ont été constatés.

Chez les 28 patients HSH (VIH+ ou VIH-) chez lesquels nous avons étudié l'efficacité d'un traitement séquentiel, il existait une résistance primaire aux macrolides chez 82 % d'entre eux ; deux patients présentaient une résistance avant traitement alors qu'ils avaient été exposés auparavant aux macrolides. Quatre patients ont acquis une résistance aux macrolides sous azithromycine, dont deux y avaient été préalablement exposé.

Le traitement des infections à Mg, en particulier au niveau rectal, représente un véritable défi. Chez nos 28 patients HSH présentant un portage rectal asymptomatique à Mg, malgré la recherche systématique de résistance aux macrolides qui guidait à chaque fois le traitement, uniquement 69 % des patients avaient un TOC négatif ; 83 % des patients sous azithromycine avaient une TAAN négative à 5 semaines de l'initiation du traitement, 33 % après le traitement séquentiel et 82 % après le traitement par moxifloxacine.

Première conclusion : compte tenu des résistances de plus en plus nombreuses et des difficultés thérapeutiques que nous constatons chez nos patients asymptomatiques, est-il nécessaire de les dépister et les traiter ?

2.2. Quelle attitude adopter chez les personnes asymptomatiques ?

Mg est fréquent chez les HSH, essentiellement au niveau rectal, mais majoritairement asymptomatique. Cette population a des conduites sexuelles particulièrement à risque qui l'expose à une transmission anale des IST ; ne pas traiter les patients asymptomatiques peut entraîner la constitution d'un réservoir et ainsi augmenter la transmission aux partenaires. Les infections à Mg sont un facteur de risque d'acquisition du VIH (62). Leur traitement pourrait donc constituer un enjeu de santé publique dans la prévention de l'infection par le VIH. Enfin, une étude sur les rectites associées à Mg a montré une charge bactérienne significativement plus élevée chez les patients symptomatiques en comparaison aux patients asymptomatiques (64). Le succès thérapeutique des infections à Mg semble dépendant d'une charge bactérienne la plus faible possible (83-85). Le traitement des patients asymptomatiques pourrait représenter une opportunité thérapeutique du fait d'une faible densité bactérienne.

Cependant, Mg présente de plus en plus de résistances aux macrolides mais également aux fluoroquinolones. Ces résistances sont plus fréquentes chez les HSH, et peuvent être favorisées par des schémas thérapeutiques préalables inadaptés, la mauvaise diffusion rectale des antibiotiques et la mauvaise observance des patients. Des résistances

apparaissent également sous traitement. Les dernières recommandations australiennes et britanniques ne préconisent la recherche de Mg que chez les patients symptomatiques, ou chez les partenaires sexuels des patients infectés à Mg (67, 71). De même, le CNR des IST bactériennes et le Groupe Infectiologie Dermatologique et IST de la Société Française de Dermatologie et Vénérologie ont demandé, dans un communiqué datant de décembre 2018, de stopper la recherche systématique de Mg parallèlement aux autres agents responsables d'IST dans le cadre du dépistage de patients asymptomatiques, et de réserver la recherche de Mg aux personnes en situations symptomatiques (89).

Dans le SMIT du GH Pellegrin, nous ne recherchons donc plus de manière systématique Mg tous les 3 mois chez les usagers de PrEP.

Deuxième conclusion : compte tenu de l'épidémiologie actuelle des résistances de Mg, le risque est l'apparition d'impasses thérapeutiques. Quelles alternatives proposer dans ces situations ?

3. Vers une impasse thérapeutique ? La minocycline et la sitafloxacin constituent-elles des alternatives ?

3.1. La minocycline

La minocycline constitue, avec la doxycycline, la seconde génération de la famille des tétracyclines. Elles possèdent une meilleure liposolubilité, permettant une meilleure diffusion tissulaire et intracellulaire ; leur temps de demi vie est plus long ; elles ont un spectre d'activité plus large et peu de résistances. Le mécanisme d'action de la minocycline est commun aux autres tétracyclines : il est lié à son activité sur la sous unité 30S du ribosome, permettant d'inhiber la synthèse protéique bactérienne (90).

La minocycline a de nombreuses interactions médicamenteuses ; elle est contre-indiquée en association avec les rétinoïdes du fait d'un risque d'hypertension intracrânienne ; des précautions d'emploi sont nécessaires avec les inducteurs enzymatiques, qui accélèrent son élimination au niveau hépatique ; il existe un risque de surdosage chez les patients sous anticoagulants du fait d'une baisse du taux de prothrombine. Son absorption digestive est diminuée par les antiacides et le calcium. Ses principaux effets secondaires sont digestifs (en particulier risque d'ulcération œsophagienne en cas de prise à jeun), cutanés (photosensibilité, pigmentation cutanée définitive, voire DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms) gravissime), neurologiques (hypertension intracrânienne, effets

indésirables vestibulaires) et allergiques. Depuis 2012, sa prescription est uniquement hospitalière du fait de réactions d'hypersensibilité et de manifestations auto-immunes graves rapportées. Son utilisation est contre indiquée chez la femme enceinte, en cas d'allaitement, et chez l'enfant jusqu'à 12 ans (molécule tératogène, et risque de coloration de l'émail dentaire). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Elle peut être administrée par voie orale ou injectable (91, 92).

La minocycline a récemment été étudiée pour ses propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices ; elle pourrait avoir un bénéfice thérapeutique dans des pathologies inflammatoires cutanées, rhumatologiques ou neurologiques. Son rôle a même été évoqué dans la protection contre le VIH, via la stimulation de la réponse lymphocytaire TCD4+, et l'accélération de la clairance virale, bien qu'à l'heure actuelle aucun essai effectué chez l'homme n'a été probant (93).

Les mécanismes de résistance à la minocycline sont l'efflux actif, l'inhibition de leur fixation sur le site ribosomal (protection ribosomale, gène *tet(M)*) et l'inactivation enzymatique. Malgré ces résistances, elle reste particulièrement active sur les bactéries « atypiques » dépourvues de paroi (mycoplasmes par exemple) ou intracellulaires (*Brucella*, *Chlamydia*, rickettsies, *Coxiella*). Elle est utilisée dans le traitement des IST (Ct et syphilis) ; elle ne peut plus être utilisée dans le traitement des infections à Ng du fait des résistances (94-96).

La minocycline a, pour les mêmes raisons que la doxycycline, sa place dans le traitement des infections à Mg. Elle pourrait même lui être préférée. Elle semble avoir une meilleure efficacité antibactérienne du fait de sa plus grande liposolubilité donc de sa meilleure diffusion tissulaire ; elle est par exemple plus efficace en cas de prostatite, d'infection cérébro-méningée ou ostéoarticulaire. Elle reste active sur de nombreuses bactéries malgré l'apparition de résistances du fait d'une meilleure CMI. Elle a par exemple démontré son efficacité en cas d'infection à *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline, d'entérocoques résistants à la vancomycine, d'infection à *Klebsiella pneumoniae* avec carbapénèmase (97, 98).

Elle pourrait à ce titre être utilisée dans le cadre du traitement séquentiel de Mg, à la place de la doxycycline. Elle a d'ailleurs été récemment utilisée à cet effet dans notre SMIT pour traiter un couple hétérosexuel symptomatique, porteur d'une souche de Mg « XDR ». Le schéma séquentiel minocycline / moxifloxacine a été efficace avec un TOC négatif à la 5^{ème} semaine.

3.2. La sitafloxacine

Elle appartient à la classe des fluoroquinolones et agit à ce titre en ciblant l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV, enzymes essentielles à la prolifération bactérienne. Seules la

moxifloxacine et la sitafloxacine ont démontré leur efficacité dans le traitement des infections à Mg (76).

La sitafloxacine a été développée il y a une dizaine d'années. Elle a une activité accrue sur les cocci à Gram positif, les anaérobies stricts, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et certaines souches de mycobactéries. Elle est essentiellement prescrite au Japon dans le cadre des infections respiratoires et urinaires. Sa prise est orale. Elle a peu d'effets indésirables : digestifs (nausées, vomissements), hépatiques (élévation des enzymes hépatiques), neurologiques (céphalées), et dans de rares cas une photosensibilité et un allongement du QT (99).

Mg développe de plus en plus de résistances aux fluoroquinolones. La moxifloxacine est la fluoroquinolone utilisée pour le traitement des infections à Mg dans les recommandations européennes et françaises de 2016, anglaises et australiennes de 2018 (55, 67, 71, 79). Au Japon, seule la sitafloxacine a l'AMM dans le traitement des infections à Mg (100). Elle est moins affectée par la présence de mutation au niveau du gène *parC*, à moins qu'elle soit associée à une mutation au niveau du gène *gyrA* (101, 102) ; elle conserve donc son efficacité dans le traitement des infections à Mg qui présentent une résistance aux macrolides et aux fluoroquinolones par mutation sur le gène *parC* (76, 103). C'est d'ailleurs en se basant sur ces données que la sitafloxacine a été utilisée au cours des essais de traitement séquentiel en Australie (85, 86).

Il serait légitime de proposer son utilisation dans le cadre des infections à Mg, d'autant que son profil de tolérance est similaire à celui de la moxifloxacine. Cependant, la sitafloxacine est, elle aussi, inefficace en cas d'association des deux mutations de résistances aux fluoroquinolones au niveau du gène *gyrA* et *parC* (104). Elle n'est malheureusement pas disponible à l'heure actuelle en France.

CONCLUSIONS

La PrEP est un outil de prévention indéniable dans la lutte contre la pandémie du VIH. Elle nécessite une vigilance accrue chez ses usagers. La prévalence et l'incidence des IST sont en très forte augmentation du fait d'un relâchement accru des conduites sexuelles, en particulier de la diminution d'utilisation du préservatif ; mais aussi du fait d'un dépistage intensif, souvent trimestriel, avec de nouveaux outils de biologie moléculaire très performants. Mg est une IST très répandue parmi les usagers de PrEP, et de manière plus générale chez les HSH ; sa localisation rectale fréquente, asymptomatique, peut constituer un réservoir infectieux. Mg est également associé à un risque accru d'infection par le VIH. L'émergence de résistance aux deux principaux antibiotiques, l'azithromycine et la moxifloxacine, peut rendre son éradication très difficile. Même si de nouveaux schémas thérapeutiques séquentiels à base de doxycycline ont été établis, les infections à Mg peuvent parfois aboutir à des impasses thérapeutiques (XDR), pour lesquelles nous devons développer de nouveaux protocoles, et renforcer l'application des recommandations déjà en place.

Références :

1. ONU SIDA. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida.[Internet]. 2018. Disponible sur : <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
2. Delaugerre C, Gatey C, Chaix ML, Molina JM. La prévention pré-exposition au VIH-1 par les antirétroviraux, la PrEP. *Virologie*. 2016;20(3):11:147-57.
3. 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;67(5):676–86.
4. 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.
5. Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect*. 2012;42(9):381–92.
6. Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeffreys NJ, Chen SC-A, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect*. 2018;94(6):406–10.
7. Deborde M. Enjeux et mise en place des consultations PrEP au CHU de Bordeaux en 2016, état des lieux à un an. [Thèse d'exercice]. Septembre 2017.
8. Ducours M, Alleman L, Deborde M, Peuchant O, Peryere S, Bébéar C, Duffau P, Le Marec F, Bonnet F, Dabis F, Hessamfar M, Cazanave C. Incidence et résistance aux antibiotiques des IST chez les PrEPeurs bordelais : bilan à 2 ans. *AFRAVIH 2018 [LB-2110]*.
9. Alleman L. Le gonocoque chez les usagers de PrEP, étude observationnelle sur 30 mois à partir de la cohorte bordelaise [thèse d'exercice]. Octobre 2018.
10. Haute Autorité de la Santé. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par le Truvada®[Internet].2017. Disponible sur :https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/2017-03/ct_eval_236_bum_truvada_cd_08032017_v4.pdf
11. Haute Autorité de la Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. [internet]. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_synthese_reco.pdf
12. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Techniques de Santé. EDEN, préservatif masculin lubrifié. [internet]. 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5519_EDEN_12_juin_2018_\(5519\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5519_EDEN_12_juin_2018_(5519)_avis.pdf)
13. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Techniques de Santé. Sortez couverts!, préservatifs masculins lubrifiés [internet]. 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5834_SORTEZ%20COUVERTS_18_d%C3%A9cembre_2018_\(5834\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5834_SORTEZ%20COUVERTS_18_d%C3%A9cembre_2018_(5834)_avis.pdf)
14. 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):171–81.
15. Santé Publique France. Bulletin de santé publique infection à VIH. Point épidémiologique de mars 2019. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-infection-a-VIH.-Mars-2019>.
16. 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 ;108(10):1418–20.
17. 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.

18. 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.
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. 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):75–84.
21. 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.
22. 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.
23. European Medicines Agency. Human medicines. Truvada. Key facts. [Internet]. 2018. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/human_med_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
24. Agence Nationale de la Sécurité du médicament et des produits de santé. Plus de 10 000 personnes ont initié une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques - Point d'Information. [internet]. 2018. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plus-de-10-000-personnes-ont-initie-une-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-Point-d-Information>
25. Groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prophylaxie pré-exposition [Internet]. 2015. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf
26. 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 [Internet]. 2018. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf
27. Santé publique - Epidémie d'hépatite A en France et en Europe - Point de situation au 11 septembre 2017 [internet]. 2017. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Points-d-actualite/Epidemie-d-hepatite-A-en-France-et-en-Europe-Point-de-situation-au-11-septembre-2017>
28. Ministère des solidarités et de la santé – Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. [internet]. 2018. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
29. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad.* 2018;4(4):215–24.
30. Liegeon G, Antoni G, Pialoux G, Cotte L, Tremplay CL, Capitant C, Cua C, Raffi F, Senneville E, Charbonneau P, Le Mestre S, Dore V, Meyer L, Molina JM. Changes in kidney function among MSM initiating on demand TDF/FTC for HIV PrEP. *CROI 2019* [P960].
31. Hare CB, Coll J, Ruane P, Molina JM, Mayer KH, Jessen H, Grant RM, De Wet JJ, Thompson M, DeJesus E, Ebrahimi R, Mera Giler R, Das M, Brainard D, McCallister S. The phase 3 discover study : daily F/TAF or F/TDF for HIV PreExposure Prophylaxis. *CROI 2019* [Abstr 104LB].
32. Haute Autorité de la Santé – Commission de la Transparence, avis – Emtricitabine/ Ténofovir Alafénamide. [internet]. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16046_DESCOVY_PIC_INS_Avis2_CT16046.pdf

33. Huang YA. HIV Preexposure Prophylaxis, by Race and Ethnicity — United States, 2014–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(41):1147-1150.
34. Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, *et al.* Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS Lond Engl.* 2017;31(5):739–40.
35. Nguyen V-K, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, *et al.* Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS Lond Engl.* 2018;32(4):523–30.
36. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(1):33–42.
37. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(4):537–43.
38. 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):28–41.
39. Price JC, McKinney JE, Crouch P-C, Dillon SM, Radix A, Stivala A, *et al.* Sexually Acquired Hepatitis C Infection in HIV-uninfected Men Who Have Sex with Men Using Pre-exposure Prophylaxis Against HIV. *J Infect Dis.* 2019;2019(9):1373-1376.
40. 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 Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(10):1736-1740.
41. Golub SA, Peña S, Fikslin R, Goldberg M, Radix A. Partners , Not Condom Use, Drive STI Rates among PrEP Users in a Community Health Center. *CROI 2019 [Abstr 1025].*
42. Duncan DT, Park SH, Hambrick HR, Dangerfield li 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.
43. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health.* 2019;139(1) :23-33.
44. 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.
45. Pakianathan M, Whittaker W, Lee MJ, Avery J, Green S, Nathan B, *et al.* Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med.* 2018;19(7):485-490.
46. Drückler S, van Rooijen MS, de Vries HJC. Chemsex Among Men Who Have Sex With Men: a Sexualized Drug Use Survey Among Clients of the Sexually Transmitted Infection Outpatient Clinic and Users of a Gay Dating App in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis.* 2018;45(5):325–31.
47. Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, Green S, Simms R, Cutts R, *et al.* Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS.* 2017;28(4):362–6.
48. Institut National de Veille Sanitaire. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 26 novembre 2018. [internet]. 2018. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-26-novembre-2018>
49. 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 Epidémiol Hebd.* 2016;(41-42):738-44.
50. Deborde M. *Mycoplasma genitalium* chez les PrEPeurs, mythe ou réalité ? Journées Nationales d’Infectiologie 2017 [PADS01-09].
51. C. Cazanave, M. Deborde, M. Hessamfar. Bulletin de veille sanitaire - Le VIH et les infections sexuellement transmissibles en Nouvelle-Aquitaine Bilan annuel 2016 [Internet].

Santé Publique France; 2017. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Nouvelle-Aquitaine/Bulletin-de-veille-sanitaire-Nouvelle-Aquitaine.-n-17-December-2017>

52. Deborde M, Pereyre S, Puges M, Bébéar C, Desclaux A, Hessamfar M, Le-Roy C, Le Marec F, Dabis F, Cazanave C. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV Pre-exposure Prophylaxis program. *Med Mal Infect.* 2019 [epub ahead of print, available on : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.007>]
53. Brosselin P, Troude P, Shelly M, Benmansour H, Cambau E, Segouin C. Apport du dépistage multisites chez les HSH dans le diagnostic des infections à *Chlamydia* et gonocoque : résultats d'une étude réalisée dans un CeGIDD parisien. *Rev Épidémiologie Santé Publique.* 2018;66(supplément 1):S37.
54. Allam C, Charre C, Salord H, Fernandez C, Caillon P, Oria F, *et al.* Dépistage des infections à *Neisseria gonorrhoeae* 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.
55. 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.
56. Tully JG, Taylor-Robinson D, Rose DL, Cole RM, Bove JM. *Mycoplasma genitalium*, a New Species from the Human Urogenital Tract. *Int J Syst Bacteriol.* 1983;33(2):387-96.
57. Blanchard A, Bébéar C. The evolution of *Mycoplasma genitalium*. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1230:E61-4.
58. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer G-R, *et al.* Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018;94(4):255-62.
59. Pereyre S, Nadalié CL, Bébéar C, for the investigator group. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2):122.e1-122.e7.
60. Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeffreys NJ, Chen SC-A, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect.* 2018 Sep;94(6):406-10.
61. Bercot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, Capitant C, Bourgeois-Nicolaos N, Raffi F, Pereyre S, Senneville E, Meyer L, Bebear C, Molina JM. High prevalence and antibiotic resistance of *Mycoplasma genitalium* infections in MSM on PrEP. CROI 2019 [Abstr P966].
62. Napierala Mavedzenge S, Weiss HA. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl.* 2009;23(5):611-20.
63. Soni S, Alexander S, Verlander N, Saunders P, Richardson D, Fisher M, *et al.* The prevalence of urethral and rectal *Mycoplasma genitalium* and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect.* 2010 ;86(1):21-4.
64. Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS, Fairley CK, Hocking JS, Garland SM, *et al.* The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(3):260-5.
65. Lusk MJ, Konecny P, Naing ZW, Garden FL, Cumming RG, Rawlinson WD. *Mycoplasma genitalium* is associated with cervicitis and HIV infection in an urban Australian STI clinic population. *Sex Transm Infect.* 2011;87(2):107-9.
66. Mavedzenge SN, Van Der Pol B, Weiss HA, Kwok C, Mambo F, Chipato T, *et al.* The association between *Mycoplasma genitalium* and HIV-1 acquisition in African women. *AIDS Lond Engl.* 2012;26(5):617-24.
67. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. [internet]. 2017. Available online at:

https://www.bashhguidelines.org/media/1182/bashh-mgen-guideline-2018_draft-for-consultation.pdf" \t "_blank"

68. Le Roy C, Pereyre S, Hénin N, Bébéar C. French Prospective Clinical Evaluation of the Aptima *Mycoplasma genitalium* CE-IVD Assay and Macrolide Resistance Detection Using Three Distinct Assays. *J Clin Microbiol*. 2017;55(11):3194–200.
69. Le Roy C, Pereyre S, Bébéar C. Evaluation of two commercial real-time PCR assays for detection of *Mycoplasma genitalium* in urogenital specimens. *J Clin Microbiol*. 2014 ;52(3):971–3.
70. Recommandations pour la pratique clinique. Les infections génitales hautes, mise à jour des recommandations. Collège des gynécologues et obstétriciens français en collaboration avec la société de pathologie infectieuse de langue française. 2018. Disponible sur : http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2018%252FCNGOF_RPC_2018_Infections_genitales-VF.pdf&i=24509
71. Australian STI Management Guidelines - *Mycoplasma genitalium* - [Internet]. 2018. Disponible sur :<http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium>
72. Read TRH, Fairley CK, Tabrizi SN, Bissessor M, Vodstrcil L, Chow EPF, *et al*. Azithromycin 1.5g Over 5 Days Compared to 1g Single Dose in Urethral *Mycoplasma genitalium*: Impact on Treatment Outcome and Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 ;64(3):250–6.
73. Touati A, Peuchant O, Jensen JS, Bébéar C, Pereyre S. Direct detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* isolates from clinical specimens from France by use of real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1549–55.
74. Le Roy C, Hénin N, Bébéar C, Pereyre S. Evaluation of a Commercial Multiplex Quantitative PCR (qPCR) Assay for Simultaneous Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance-Associated Mutations in Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):978–9.
75. Le Roy C, Hénin N, Pereyre S, Bébéar C. Fluoroquinolone-Resistant *Mycoplasma genitalium*, Southwestern France. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(9): 1677–1679.
76. Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanashi M, *et al*. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2376–82.
77. Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M, *et al*. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24(11):861–7.
78. Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B, *et al*. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in Alabama. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):796–8.
79. Société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible – Mycoplasmes génitaux, 2016. Disponible sur : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/mycoplasmes-genitaux-6e4ae5d4b4748a07c993deaa05dbbb86.pdf>
80. Peyriere H, Makinson A, Marchandin H, Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):553-563.
81. Jensen JS, Bradshaw C. Management of *Mycoplasma genitalium* infections - can we hit a moving target? *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:343.
82. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, *et al*. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94(1):14–20.
83. Read T, Jensen JS, Fairley CK, Grant M, Danielewski JA, Su J, *et al*. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(2):328-335.

84. Guschin A, Ryzhikh P, Rumyantseva T, Gomberg M, Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis*. 2015;15:40.
85. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, *et al*. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. *Clin Infect Dis* 2019;68(4):554-560.
86. Read TRH, Fairley CK, Jensen JS, Murray G, Worthington K, Doyle M, *et al*. Improved outcomes following resistance-guided treatment of *Mycoplasma genitalium* infection. *Sex Transm Infect*. 2017;93(Suppl 2):A42–A42.
87. Cazanave C, Charron A, Renaudin H, Bébéar C. Method comparison for molecular typing of French and Tunisian *Mycoplasma genitalium*-positive specimens. *J Med Microbiol*. 2012 ;61(Pt 4):500-6.
88. Vandepitte J, Weiss HA, Kyakuwa N, Nakubulwa S, Muller E, Buvé A, Van der Stuyft P, Hayes R, Grosskurth H. Natural history of *Mycoplasma genitalium* Infection in a Cohort of Female Sex Workers in Kampala, Uganda. *Sex Transm Dis*. 2013; 40(5): 422–427.
89. Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasma aux antibiotiques (macrolides). Communiqué commun GRIDIST et SFD. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/actualites/communique-commun-gridist-et-sfd.html>
90. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(6):355–66.
91. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit, Minocyne. [Internet]. 2012. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0208733.htm>
92. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Minocycline : restriction d'utilisation en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2012. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Minocycline-restriction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-syndromes-d-hypersensibilite-graves-et-d-atteintes-auto-immunes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
93. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013;169(2):337–52.
94. Velasco JE, Miller AE, Zaias N. Minocycline in the treatment of venereal disease. *JAMA*. 1972;220(10):1323–5.
95. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Minocycline: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1975;9(4):251–91.
96. Shao L-L, Guo R, Shi W-J, Liu Y-J, Feng B, Han L, *et al*. Could lengthening minocycline therapy better treat early syphilis? *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5773.
97. Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(1):15–20.
98. Chen A, Smith KP, Whitfield BA, Zucchi PC, Lasco TM, Bias TE, *et al*. Activity of minocycline against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae clinical isolates, with comparison to doxycycline and tigecycline. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;88(4):365–7.
99. Cattoir V, Daurel C. Quelles nouveautés en antibiothérapie ? *Med Mal Infect*. 2010;40(3):135-54
100. Hamasuna R. *Mycoplasma genitalium* in male urethritis: diagnosis and treatment in Japan. *Int J Urol*. 2013;20(7):676–84.
101. Ito S, Yasuda M, Seike K, Sugawara T, Tsuchiya T, Yokoi S, *et al*. Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. *J Infect Chemother*. 2012;18(3):414–8.

102. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ito S, Ito K, Kawai S, *et al.* Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother.* 2013;19(5):941–5.
103. Deguchi T, Kikuchi M, Yasuda M, Ito S. Sitafloxacin: antimicrobial activity against ciprofloxacin-selected laboratory mutants of *Mycoplasma genitalium* and inhibitory activity against its DNA gyrase and topoisomerase IV. *J Infect Chemother.* 2015;21(1):74–5.
104. Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, *et al.* Emergence of *Mycoplasma genitalium* with clinically significant fluoroquinolone resistance conferred by amino acid changes both in *gyrA* and *parC* in Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2017;23(9):648–50.

Annexes : Valorisations

Annexe 1 – Communication orale au congrès 2018 de l'AFRA VIH :

Ducours M, Alleman L, Deborde M, Peuchant O, Peryere S, Bébéar C, Duffau P, Le Marec F, Bonnet F, Dabis F, Hessamfar M, Cazanave C. Incidence et résistance aux antibiotiques des IST chez les PrEPeurs bordelais : bilan à 2 ans. AFRAVIH 2018 [LB-2110].



AFRAVIH 2018
9^e Conférence Internationale Francophone
VIH/HEPATITES
Du 4 au 7 avril 2018
Bordeaux - Palais des Congrès

Incidence et résistance aux antibiotiques des IST chez les « PrEPeurs » bordelais : bilan à 2 ans préoccupant

DUCOURS Mailys¹, ALLEMAN Laure¹, DEBORDE Matthieu¹, PEUCHANT Olivia^{2,3}, PEREYRE Sabine^{2,3}, BEBEAR Cécile^{2,3}, DUFFAU Pierre^{3,4}, LE MAREC Fabien³, BONNET Fabrice^{3,4}, DABIS François³, HESSAMFAR Mojgan⁴, CAZANAVE Charles^{1,3}

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux
² Laboratoire de Bactériologie, CHU de Bordeaux
³ Univ. Bordeaux
⁴ Médecine Interne, CHU de Bordeaux

université de BORDEAUX
INRA
SCIENCE & IMPACT

- Annexe 2 - Article en cours de publication :

Incidence and antimicrobial resistance of sexually transmitted infections during PreExposure Prophylaxis for HIV: a worrying outcome at two years!

IST-18

Traitement des infections rectales à *Mycoplasma genitalium* chez les HSH : un problème complexe !

M. Ducours¹, L. Alleman¹, M. Puges¹, I. Gourichon¹, M. Deborde¹, C. Bébear^{2,3}, C. Le Roy², H. Dutronc¹, D. Neau^{1,4}, S. Peryre^{2,3}, C. Cazanave^{1,2,3}
¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Bordeaux
²USC-EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Université de Bordeaux
³Centre Hospitalier de Bordeaux, Laboratoire de bactériologie, Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes
⁴UMR CNRS 5234, Microbiologie fondamentale et pathogénicité, Université de Bordeaux



Introduction

- Les infections asymptomatiques à *Mycoplasma genitalium* (Mg) augmentent chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec les Hommes (HSH), en particulier au niveau rectal. Elles sont souvent asymptomatiques mais constituent un réservoir infectieux et représentent un facteur de risque d'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).
- La résistance de Mg aux macrolides est très fréquente et son traitement devient problématique.
- Dans une étude australienne, après un traitement séquentiel à base de doxycycline, 95 % des infections génito-urinaires à Mg sensibles aux macrolides étaient guéries. La doxycycline permet une diminution significative de la charge bactérienne.
- Notre objectif était d'évaluer différentes stratégies thérapeutiques, dont le traitement séquentiel, chez les HSH ayant une infection rectale asymptomatique à Mg.**

Matériels et méthodes

- Etude prospective dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Groupe Hospitalier Pellegrin (Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) entre le 01/11/2017 et le 14/09/2018.
- Inclusion des HSH ayant une technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN, Aptima®, Hologic) anale positive à Mg sans symptômes.
- Le traitement était :
 - En cas de prélèvement sensible aux macrolides ou de sensibilité indéterminée (non amplifiable, NA) :
 - Azithromycine 1,5 g sur 5 jours
 - Ou traitement séquentiel par doxycycline 200 mg par jour 7 jours, puis azithromycine 1,5 g sur 5 jours
 - Réalisation d'une TAAN de contrôle au 7^{ème} jour et à la cinquième semaine de l'initiation du traitement
 - En cas de résistance aux macrolides, moxifloxacine 400 mg par jour pendant 7 jours, et réalisation d'un TAAN de contrôle à la cinquième semaine de l'initiation du traitement. En cas de positivité, recherche de résistance aux fluoroquinolones au niveau du gène *ParC* (PCR *ParC* suivi d'un séquençage).
- A chaque prélèvement Mg-positif, réalisation :
 - D'une recherche de résistance aux macrolides par méthode commercialisée (SpeeDx®)
- L'efficacité du traitement était définie par la négativation de la TAAN à la 5^{ème} semaine.**

Résultats

- 28 patients ont été inclus** : 14 étaient suivis dans le cadre de la Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) pour le VIH, 11 étaient infectés par le VIH, 5 ont été perdus de vue. L'âge moyen était de 36 ans.
- Au diagnostic (figure 1) :
 - 14 prélèvements étaient sensibles aux macrolides (N = 3) ou NA (N = 11)
 - Sept patients ont été traités par azithromycine
 - Sept patients ont été traités par traitement séquentiel
 - Quatorze échantillons étaient résistants aux macrolides (50 %), 2 patients y avaient été préalablement exposés.
- Le traitement a été efficace chez 70 % des patients (16/23) dont (tableau 1) :
 - 5/6 (83 %) sous azithromycine (dont 5 NA),
 - 2/6 (33 %) sous traitement séquentiel (dont 6 NA),
 - 9/11 (82 %) sous moxifloxacine, sans résistance à la moxifloxacine en cas d'échec thérapeutique.
- Sur l'ensemble des prélèvements positifs au cours de l'étude (N = 39), 3 (8 %) étaient sauvages, 18 (46 %) étaient NA, 14 (36 %) présentaient une résistance primaire, et 4 une résistance acquise (10 %) (figure 2).
- Sur les sept TAAN de contrôle positives à 5 semaines de l'initiation du traitement, trois patients étaient résistants aux macrolides (43 %). Chez les patients ayant été traités par azithromycine ou traitement séquentiel, cinq TAAN étaient positives dont deux étaient résistants aux macrolides (tableau 2).
- Quatre patients ont développé une résistance acquise aux macrolides (1 sous azithromycine, 3 au cours du traitement séquentiel). Deux y avaient été préalablement exposés.

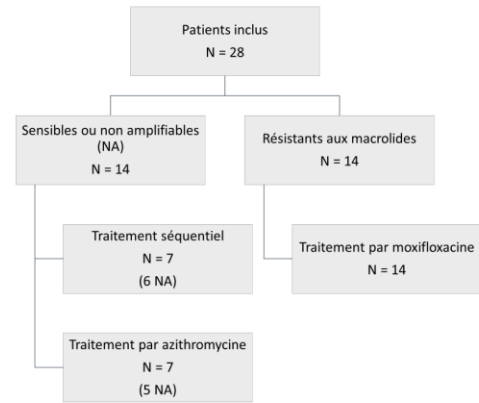


Figure 1 – Diagramme de flux des 28 patients inclus

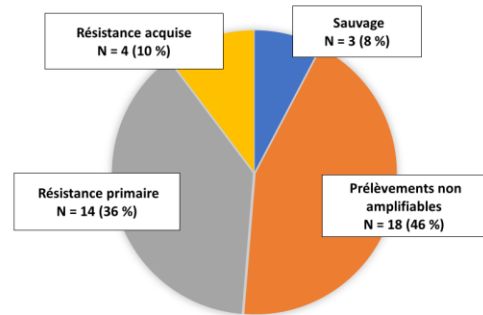


Figure 2 – Profil de résistance aux macrolides sur la totalité des échantillons testés (N = 39)

Tableau 1 – Synthèse des résultats

	Azithromycine	Séquentiel	Moxifloxacine	Total
Nombre de patients	7 (25 %)	7 (25 %)	14 (50 %)	28
Succès	5/6 (83 %)	2/6 (33 %)	9/11 (82 %)	16/23 (69 %)
TAAN J7 + / S5 -	1 (TAAN J7 résistant aux macrolides)	2 (TAAN J7 : un résistant aux macrolides et un NA)		3
TAAN J7 - / S5 -	4	0		4
TAAN S5-			9	9
Echec	1	4	2	7
TAAN J7 + / S5 +	1 (TAAN J7 et S5 : NA)	1 (TAAN J7 et S5 : résistants aux macrolides)		2
TAAN J7 - / S5 +	0	2 (TAAN S5 : un NA, un résistant aux macrolides)		2
TAAN S5 +		1 (TAAN NA)	2 (TAAN S5 : un résistant aux macrolides et un NA)	3
Perdu de vue	1	1	3	5

Tableau 2 - Evolution de la résistance aux macrolides chez les patients sensibles ou NA au diagnostic

Traitement	Azithromycine	Séquentiel
Avant traitement		
Sensible aux macrolides	2/7	1/7
Non amplifiable	5/7	6/7
TAAN à 7 jours positive, résistance aux macrolides	1/2	1/3
TAAN à 5 semaines positive, résistance aux macrolides	0/1	2/4

Conclusions

- La résistance de Mg aux macrolides chez les HSH est très élevée (50 %)**, en particulier chez des patients préalablement exposés.
- Dans cette étude, sur un petit effectif, le traitement séquentiel n'a pas été plus efficace que l'azithromycine seule, pour plusieurs raisons : les prélèvements NA étaient probablement des échantillons dont la résistance aux macrolides n'a pas été détectée du fait d'une très faible charge bactérienne ; la posologie d'azithromycine était plus faible que dans d'autres travaux sur le traitement séquentiel ; les patients ont pu se recontaminer.
- Il n'a pas été possible de montrer si la doxycycline permettait de diminuer la charge bactérienne, comme dans d'autres études, en raison du grand nombre de prélèvements NA. Nous ne disposons pas de données sur l'évolution des PCR quantitatives en cours de traitement, mais nous supposons que les patients chez lesquels le traitement a été efficace avaient une charge bactérienne moins élevée que les autres.
- Notre étude objective la difficulté du traitement des infections anales asymptomatiques à Mg, infections qu'il n'est désormais plus recommandé de traiter.**

Malys DUCOURS
 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
 Groupe Hospitalier PELLEGRIN, CHU de BORDEAUX
 Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux
 ducours.malys@orange.fr

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.

RESUME :

Objectif : il existe peu de données sur les infections sexuellement transmissibles (IST) chez les usagers de Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) en France. Notre objectif était d'évaluer la prévalence et l'incidence des principales IST bactériennes (*Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria Gonorrhoea* (Ng), syphilis, et *Mycoplasma genitalium* (Mg)) dans cette population.

Méthodes : étude prospective de janvier 2016 à décembre 2017 au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (France). Une détection systématique de Ct, Ng et Mg sur premier jet d'urine, prélèvements anal et pharyngé par Transcription Mediated Amplification (TMA) était faite lors de chaque consultation. La résistance aux macrolides était faite sur chaque prélèvement Mg-positif.

Résultats : 148 usagers ont été inclus. A l'inclusion, 51 avaient une IST (34,5 % ; Intervalle de confiance (IC) 95 % 26,9-42,7). La prévalence était de 11,5 % pour Ct (IC 6,8-17,8), 10,8 % pour Ng (IC 6,3-17), 6,1% pour la syphilis (IC 2,8-11,2), 13,5% pour Mg (IC 8,5-20,1). Pendant le suivi, 104 IST ont été diagnostiqués. L'incidence était de 89,8 pour 100 personnes années (PA) (IC 74,1-108,8) : 25 infections à Ct (21,6 pour 100 PA, IC 14,6-32), 26 infections à Ng (22,5 pour 100 PA, IC 15,3-33), 14 cas de syphilis (12,1 pour 100 PA, IC 7,2-20,4), 28 infections à Mg (24,2 pour 100 PA, IC 16,7-35). Le site anal était pour toutes les IST et sur l'ensemble du suivi le plus infecté. La résistance globale aux macrolides de Mg était de 75 % ; la résistance primaire était de 71%. Il y a eu 4 cas de résistance acquise après un traitement par azithromycine.

Conclusion : les IST augmentent chez les usagers de PrEP, notamment au niveau anal, les mesures de prévention doivent être renforcées. Mg était l'IST la plus fréquente dans notre étude. Son traitement est complexe du fait de l'apparition de résistances aux antibiotiques. Le dépistage systématique des asymptomatiques n'est plus recommandé.

Objective: few data are available about sexually transmitted infections (STIs) in PreExposure Prophylaxis (PrEP) users in France. We conducted a study to evaluate the prevalence and incidence of antimicrobial resistance to the main STIs (*Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria Gonorrhoea* (Ng), syphilis, and *Mycoplasma genitalium* (Mg)) during a PrEP program.

Methods: prospective study in Bordeaux University Hospital (France), from January 2016 to December 2017. Systematic detection of Ct, Ng and Mg by Transcription Mediated Amplification (TMA) was proposed for initial and follow-up consultations, in first-void urine, anorectal and oropharyngeal sites. For Mg-positive samples, detection of macrolide resistance was performed.

Results: 148 persons were enrolled. At baseline, 51 patients had an STI (34.5%; 95% confidence interval (CI) 26.9-42.7). Prevalence was 11.5% for Ct (CI 6.8-17.8), 10.8% for Ng (CI 6.3-17), 6.1% for syphilis (CI 2.8-11.2), 13.5% for Mg (CI 8.5-20.1). During follow-up, 104 STIs were diagnosed. The incidence was 89.8 for 100 person-years (PY) (CI 74.1-108.8): 25 Ct infections (21.6 for 100 PY, CI 14.6-32), 26 Ng infections (22.5 for 100 PY, CI 15.3-33), 14 cases of syphilis (12.1 for 100 PY, CI 7.2-20.4), 28 Mg infections (24.2 for 100 PY, CI 16.7-35). At baseline and during follow-up, the anus was the most frequently infected site for all STIs. Global Mg-macrolide resistance was 75%. Primary macrolide resistance of Mg was 71%. Four cases of acquired resistance after azithromycin first-line treatment were observed.

Conclusions: STIs are increasing among men who have sex with men on PrEP. Preventive measures should be enhanced. Based on increasing rates of macrolide and fluoroquinolone resistance in Mg, even if asymptomatic infection may facilitate Human Immunodeficiency Virus transmission, systematic screening of Mg is not recommended in PrEP programs.

Discipline : maladies infectieuses

Mots clés : PrEP (Prophylaxie Pré Exposition), IST (Infection Sexuellement Transmissible), HSH (Homme ayant des rapports Sexuels avec les Hommes), *Mycoplasma genitalium*

Intitulé et adresse de l'UFR : université de Bordeaux.