



68^{es} #JPIP
Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris

Dépistage et traitement des IST

Pr Nicolas Dupin

APHP, Tarnier, HUPC

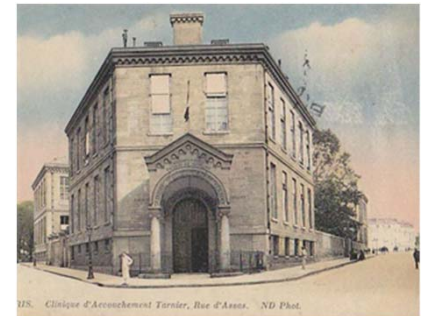
Institut Cochin, Inserm 1016

Université Paris Descartes



CNR Syphilis

Pr Nicolas Dupin



Vers 1910

Infections sexuellement transmissibles

- Epidémiologie
- Syphilis
- Lymphogranulome vénérien
- Infections à gonocoques
- conclusions

Table 1

Table 1. Mean clinical and biological features of the 10 gay men presenting with early syphilis.

Patient	Age (years)	HIV serology	Stage of syphilis	Serology of syphilis		
				VDRL (units)	TPHA (titre)	FTA (titre)
1	38	+ CD4 cells: 667/mm ³ VL: 17 000 copies/ml	Secondary	128	1/10 240	1/640
2	42	+ CD4 cells: 824/mm ³ VL: 4490 copies/ml	Secondary	8	1/640	1/800
3	29	+ CD4 cells: 601/mm ³ VL: 427 copies/ml	Secondary	32	1/2560	NA
4	42	+ CD4 cells: 250/mm ³ VL: not detectable	Secondary	16	1/20 480	1/1600
5	25	+ CD4 cells: 260/mm ³ VL: NA	Secondary	64	1/640	NA
6	64	Negative	Secondary	4	1/20 480	1/3200
7	34	Negative	Primary	4	1/1280	1/200
8	40	Unknown	Primary	16	1/1280	1/800
9	41	Unknown	Primary	2	±	±
10	41	Negative	Secondary	256	> 1/20 480	NA

FTA, Fluorescent treponemal antibody; TPHA, *Treponema pallidum* haemagglutination antibody; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VL, viral load.

Syphilis and gonorrhoea in Paris: the return.

Dupin, Nicolas; Jdid, Randa; NGuyen, Yen-Ti; Gorin, Isabelle; Franck, Nathalie; Escande, Jean-Paul

AIDS. 15(6):814-815, April 13, 2001.

Table 1 . Mean clinical and biological features of the 10 gay men presenting with early syphilis. FTA, Fluorescent treponemal antibody; TPHA, *Treponema pallidum* haemagglutination antibody; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VL, viral load.

Table 2

Table 2. Number of gonococcal infections during 5 years

Year	BCGI	Total of patients treated for gonococcal infections	Visits to the STD centre (first 9 months) (no. of patients)
1996	23 ^a	24	4753
1997	34	48	6333
1998	35	69	6476
1999	43	72	5940
2000	47 ^a	86	5044

^aThere was a 104% overall increase in bacteriological confirmed gonococcal infections (BCGI) between 1996 and 2000 (for the first 9 months).

STD, Sexually transmitted diseases.

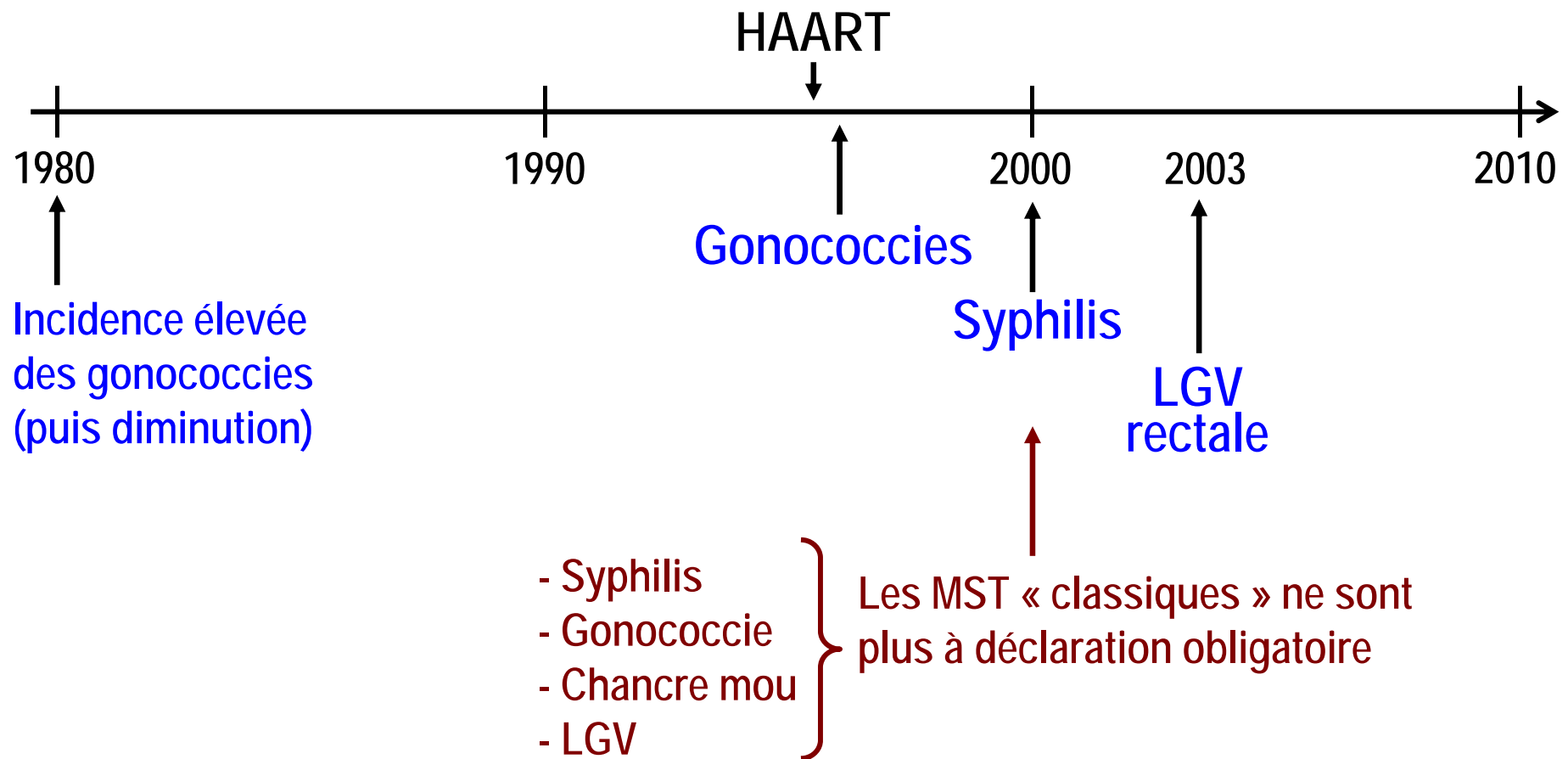
Syphilis and gonorrhoea in Paris: the return.

Dupin, Nicolas; Jdid, Randa; NGuyen, Yen-Ti; Gorin, Isabelle; Franck, Nathalie; Escande, Jean-Paul

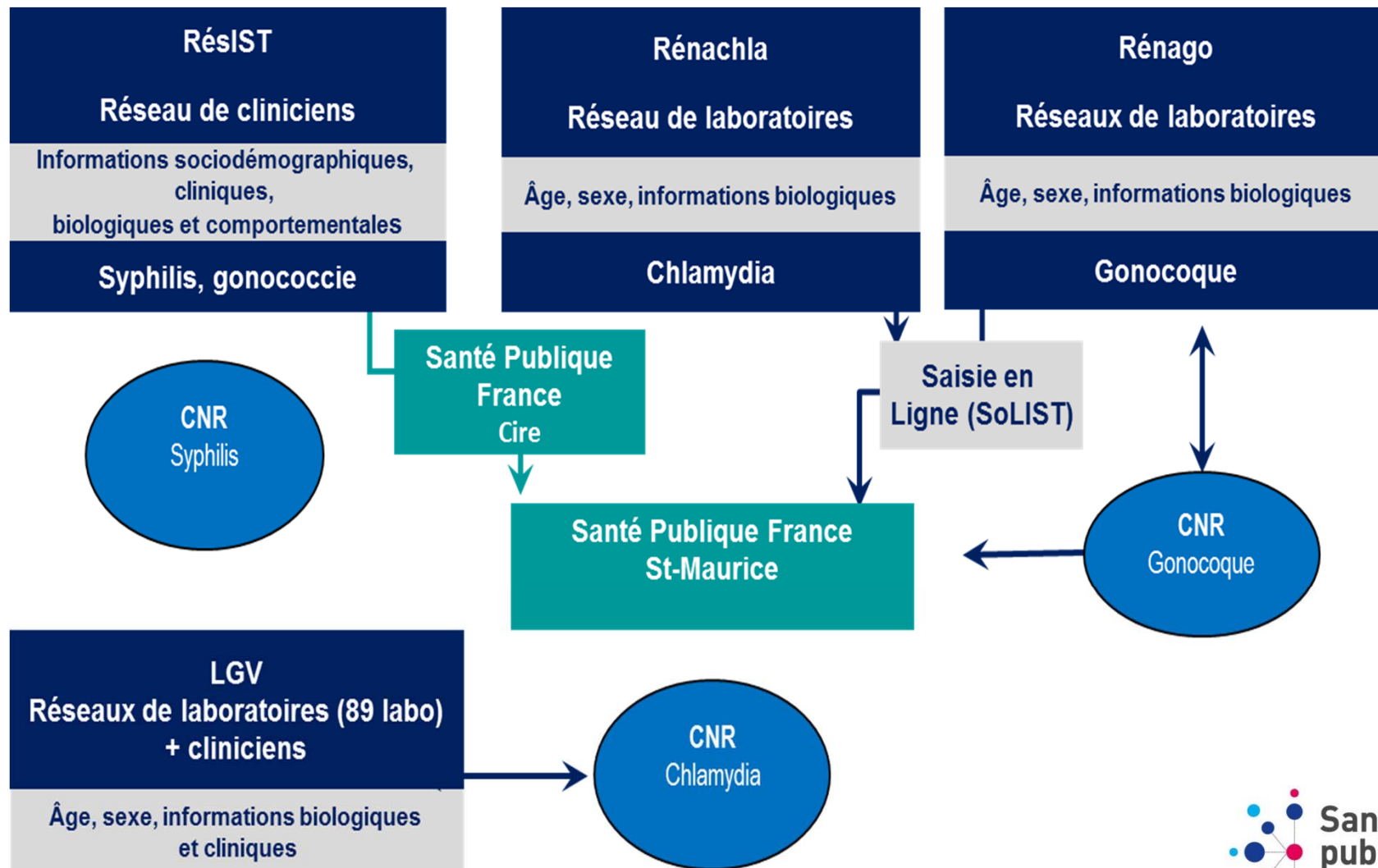
AIDS. 15(6):814-815, April 13, 2001.

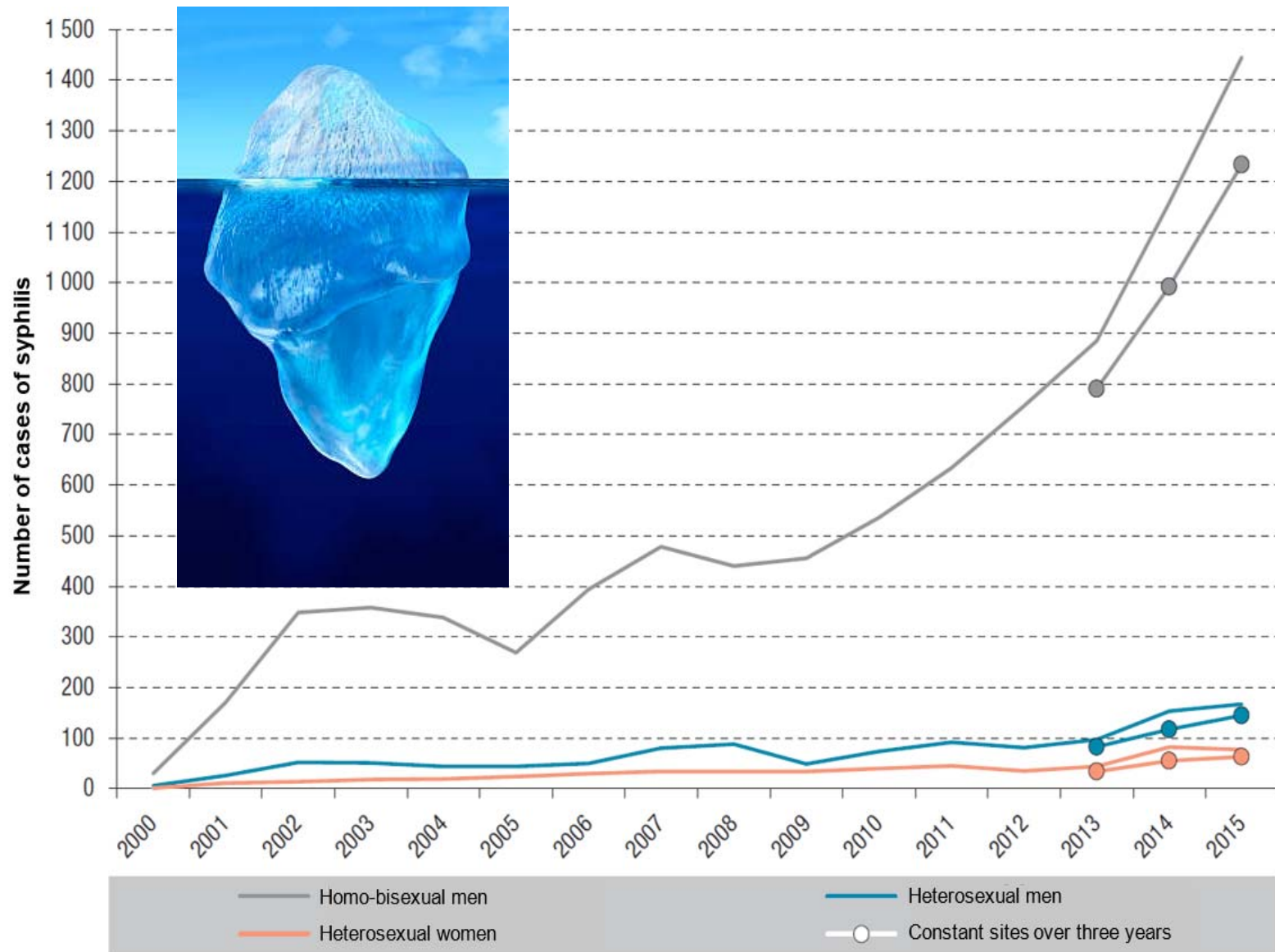
Table 2 . Number of gonococcal infections during 5 years
^aThere was a 104% overall increase in bacteriological confirmed gonococcal infections (BCGI) between 1996 and 2000 (for the first 9 months).STD, Sexually transmitted diseases.

Recrudescence des MST en France à partir du milieu des années 1990



Surveillance des IST en France





Number of early syphilis infections cases by sex and sexual orientation, ResISTnetwork, France 2000-2015,

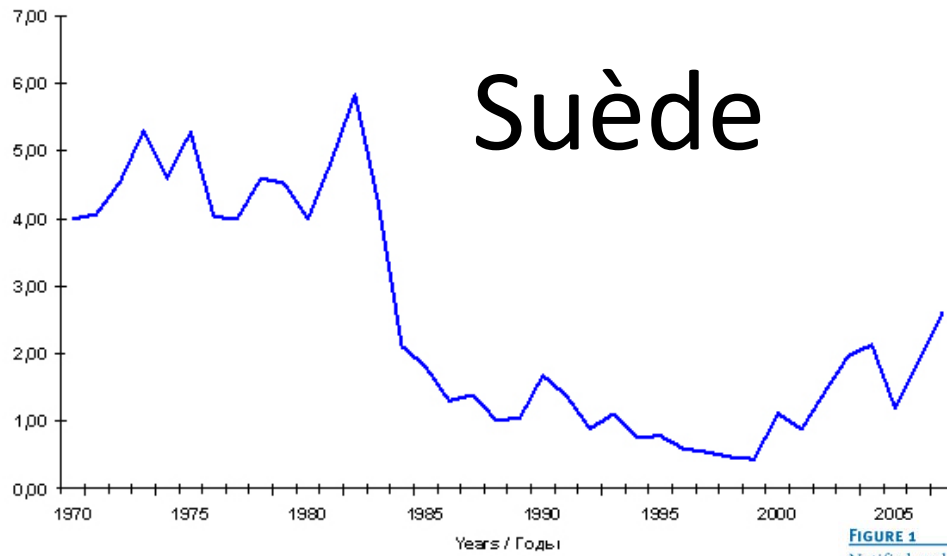
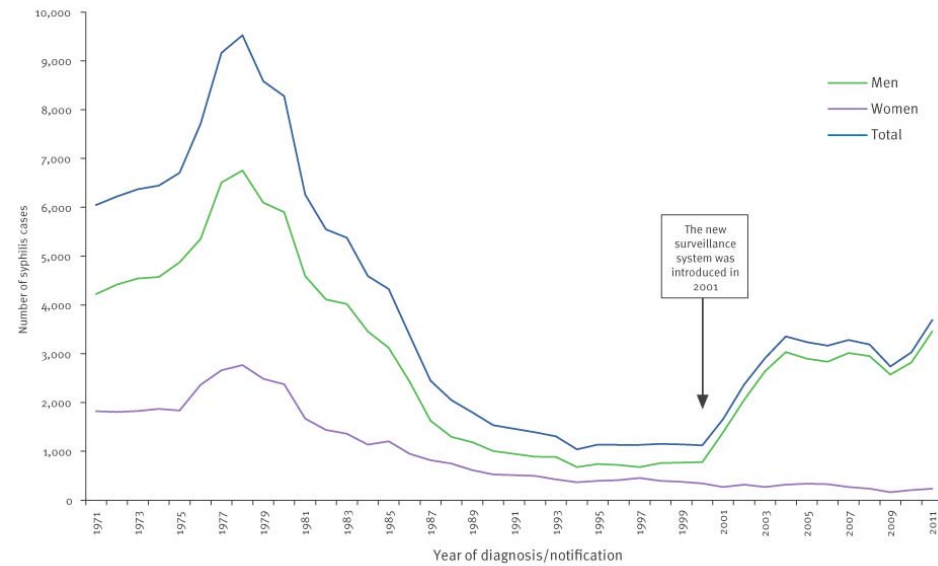


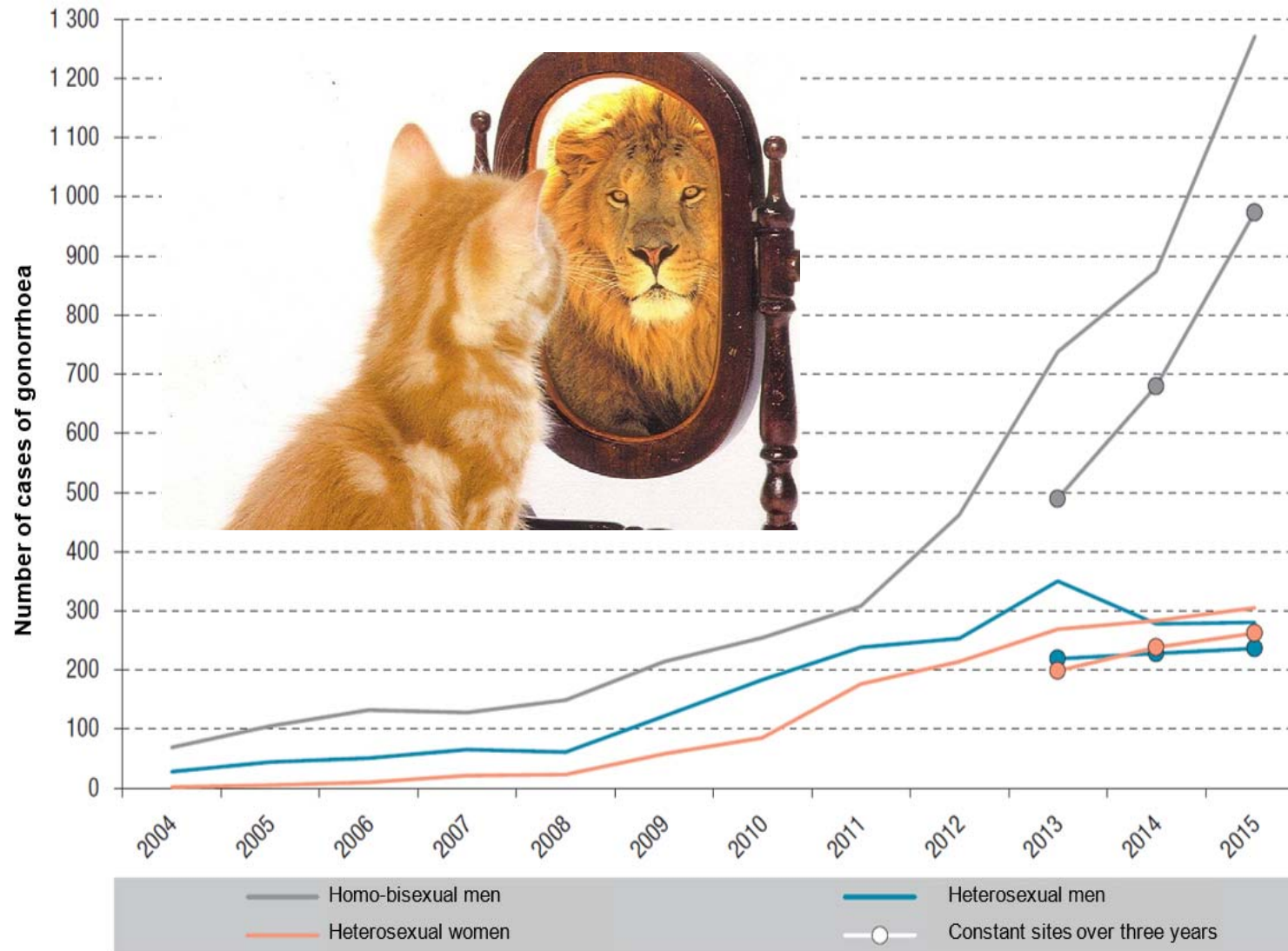
FIGURE 1

Notified syphilis cases by sex and year of notification or diagnosis, Germany, 1971-2011

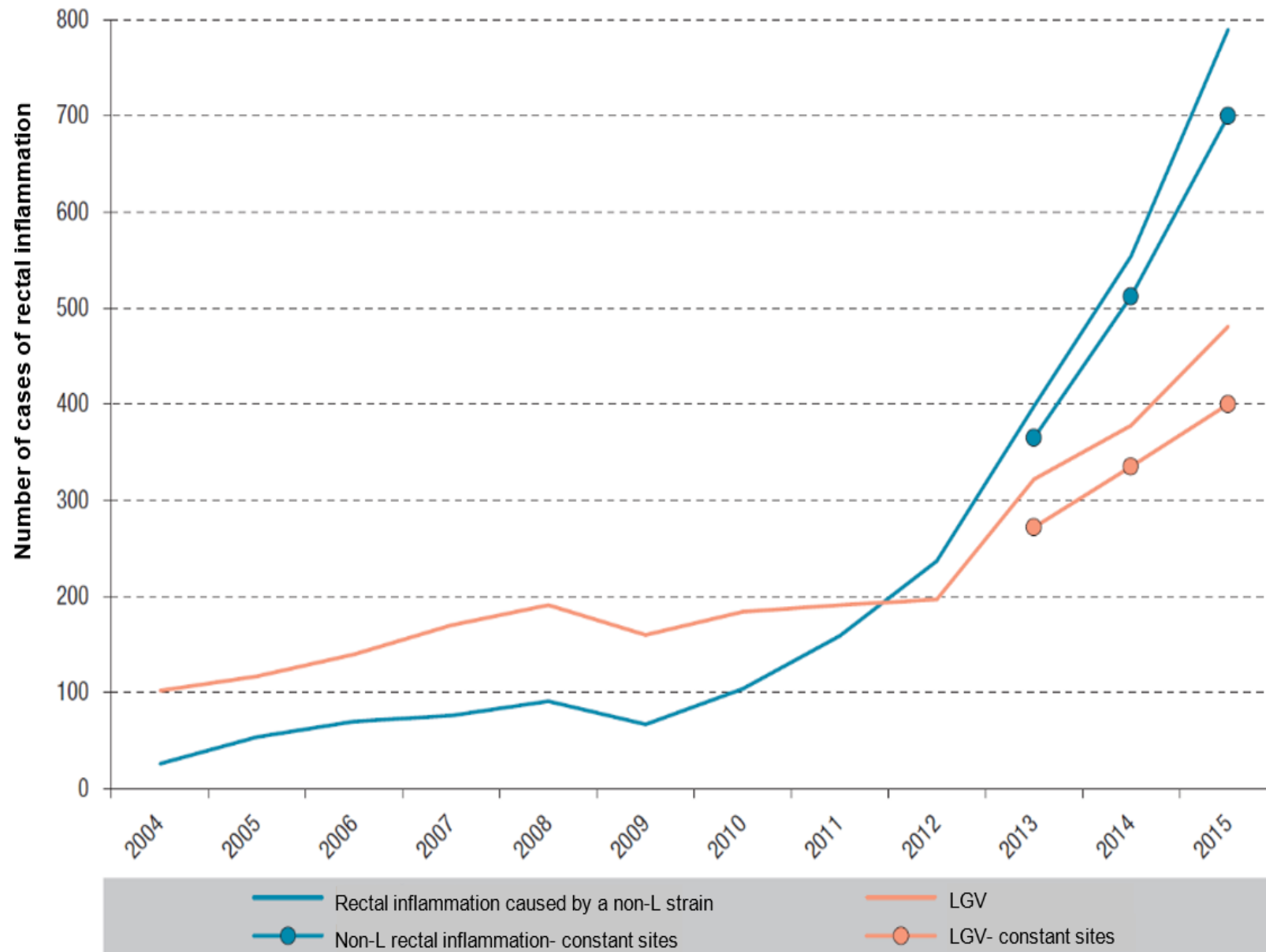
Allemagne



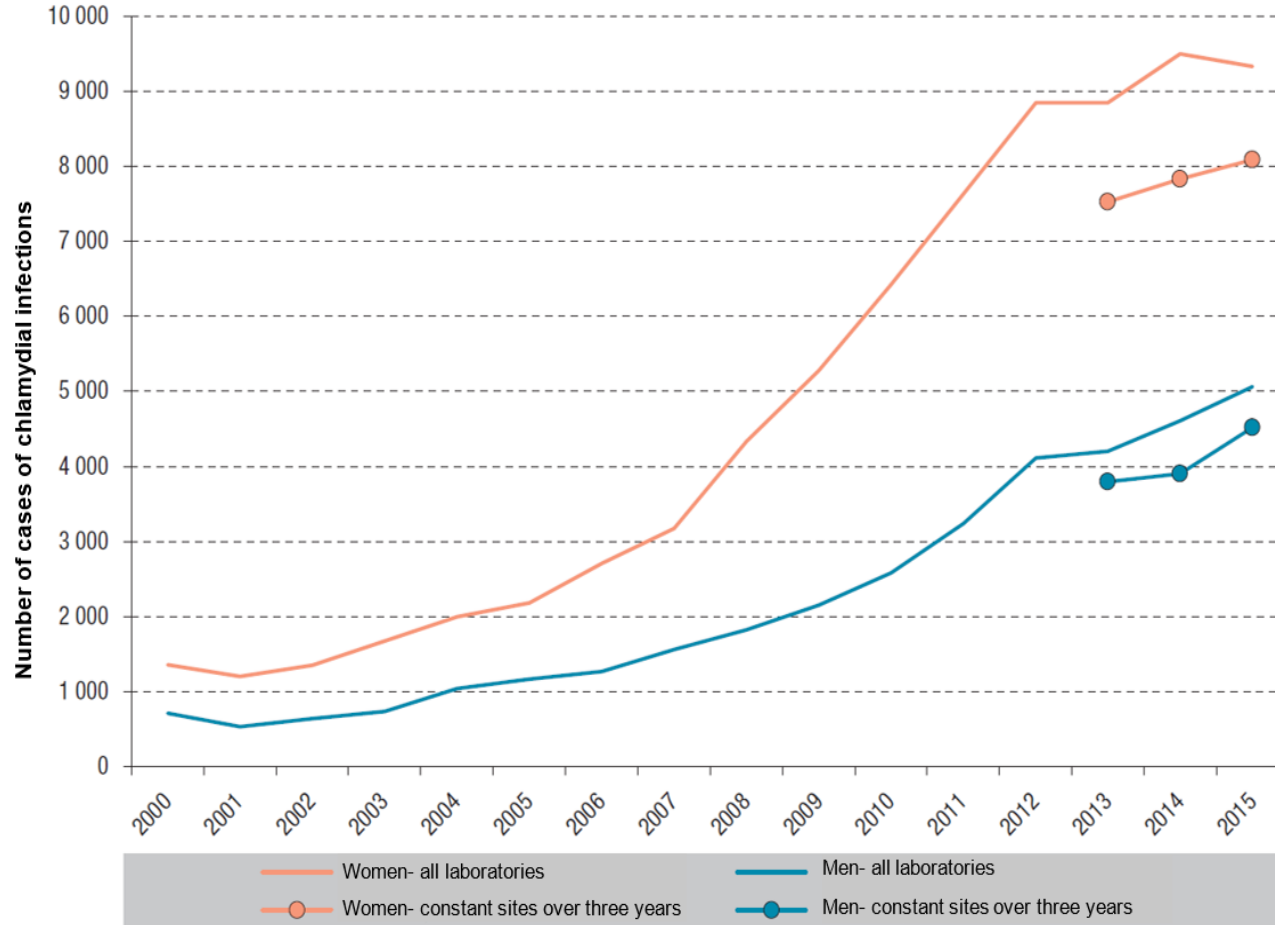
We used month of notification in case the date of diagnosis was missing.
Notification data according to the Sexually Transmitted Diseases Act (before 2001) and the Infection Protection Act (after 2001).



Number of gonorrhoea infections cases by sex and sexual orientation, ResIST network, France 2004-2015



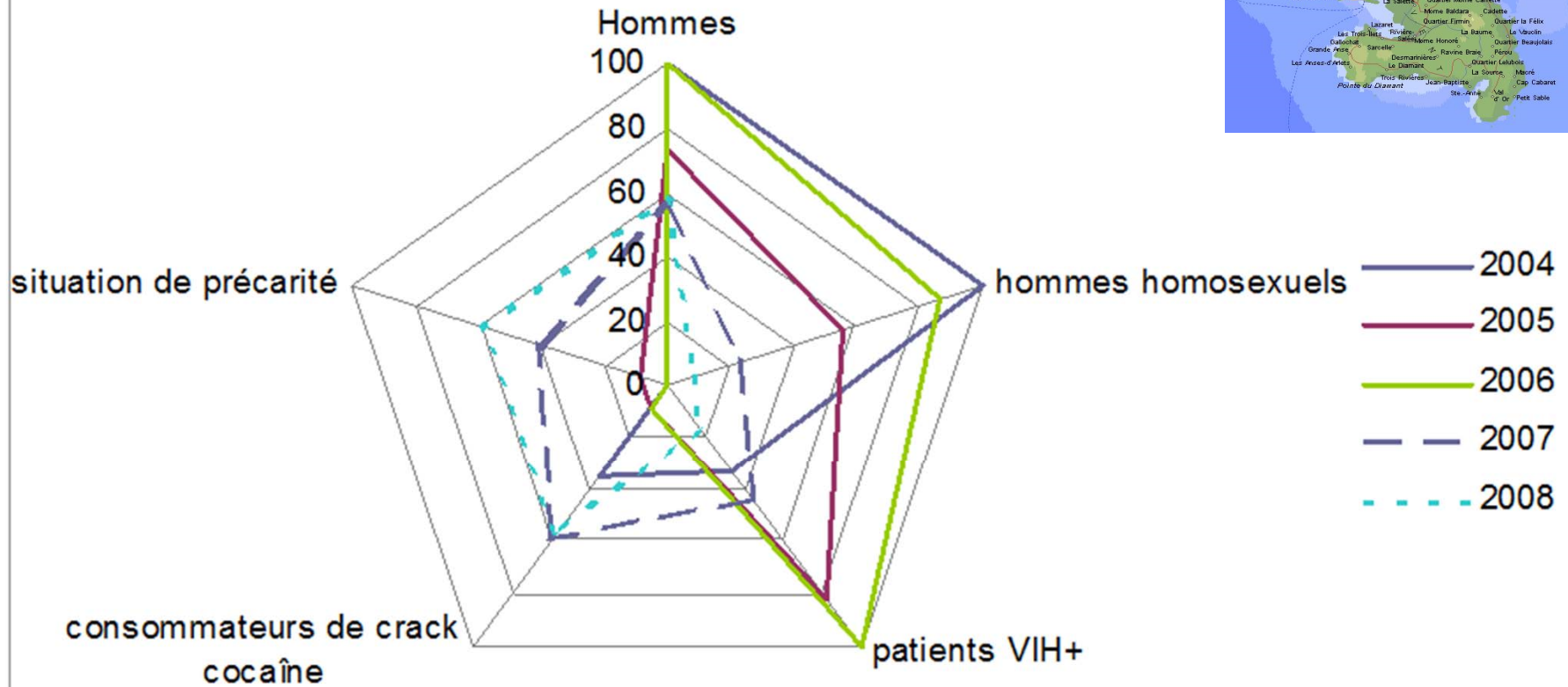
Number of rectal lymphogranuloma venereum (LGV) and non- L chlamydial proctitis infections cases, LGV Network – National centre for Chlamydia, France 2004-2015



Number of urogenital chlamydia infections by sex, Renachla network, France 2000-2015

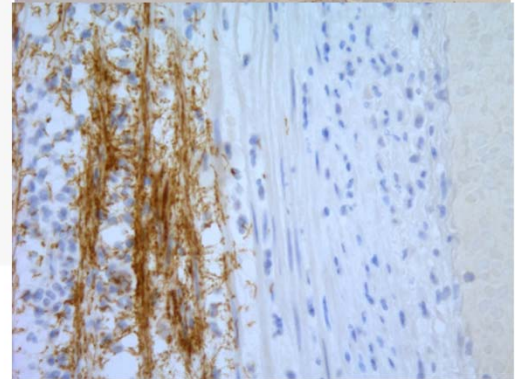
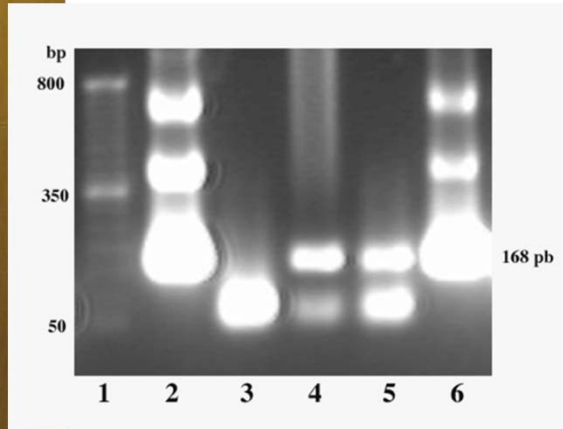
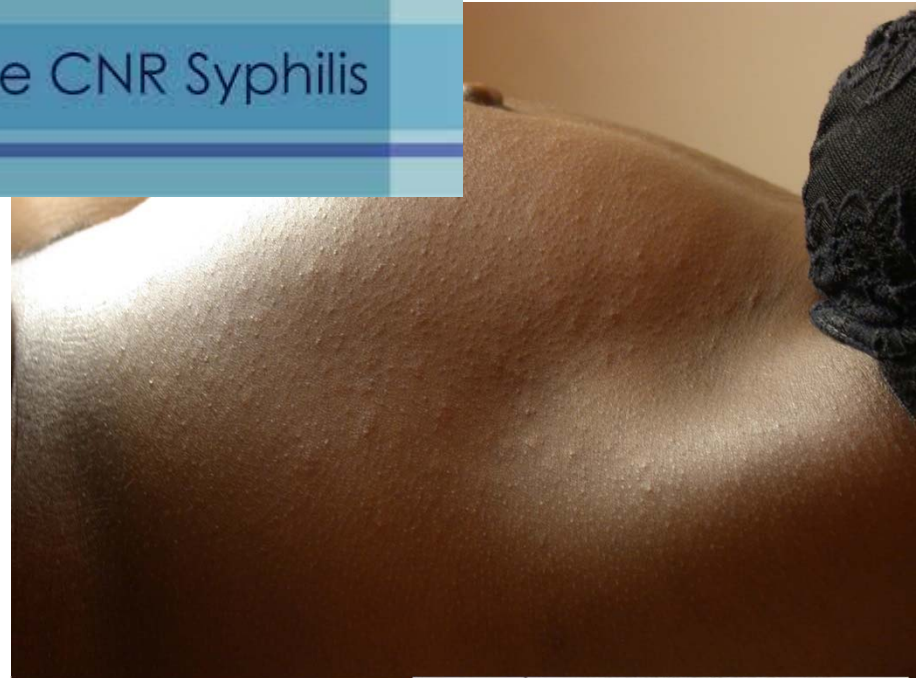
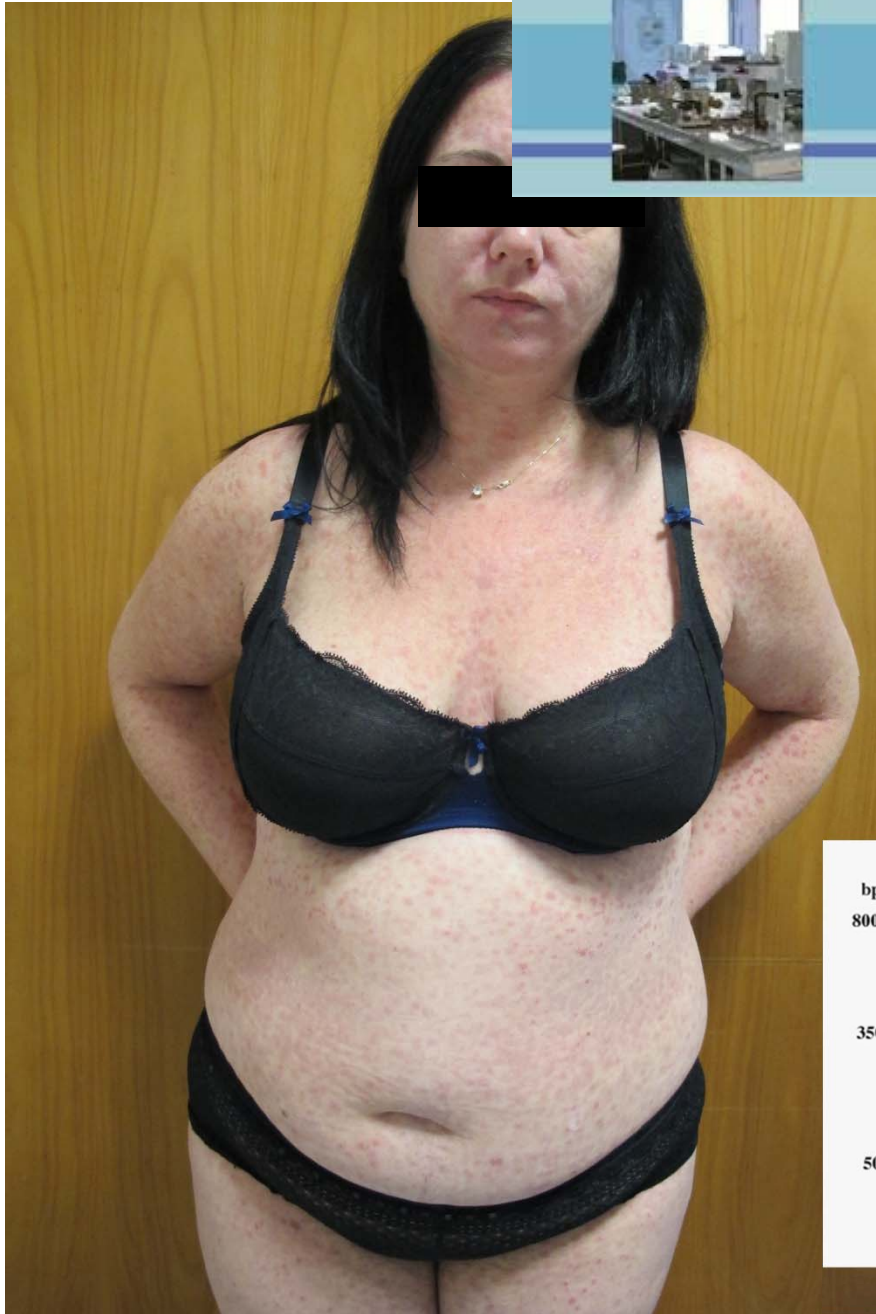
MST, une sur-représentation des hommes, des MSM et des VIH 2013-2015

- LGV, 100% d'hommes, 100% de MSM, 76% VIH+
- Non LGV, 95% d'hommes, 30% VIH+
- Syphilis précoce, 85% de MSM, 25% VIH+ dont 2% découvrent leur VIH au cours de la syphilis
- Gonococcie, 68% de MSM, 11% VIH+





Le CNR Syphilis



PATHOLOGIES ET IST DIAGNOSTIQUÉES		Total annuel	
Urétrite masculine avec écoulement		71	
Urétrite masculine sans écoulement		31	
Verrue génitale externe (condylome)		112	
Consultation végétations vénériennes		409	
Ulcération anale ou génitale		45	
Lésion herpétique génitale ou anale		60	
Anite et anorectite		20	
Mycose génitale (Candidose)		46	
Balanite		24	
Orchite, orchépididymite		2	
Prostatite		1	
Vulvo-cervico-vaginite y compris vaginose		76	
Bartholinite		0	
Salpingite		0	
Consultation gynécologie		195	
IST mineures (<i>molluscum contagiosum</i> , gale, pédiculose, autres...)		16	
TOTAL		1108	
IST DIAGNOSTIQUÉES SUR LE PLAN MICROBIOLOGIE		Total annuel	
	+	Nb de recherches	
Syphilis précoce (fond noir ou sérologie)	70	3205	
Syphilis tardive (sérologie)			
gonococcies [culture + pcr]	84 (28+56)	129	
Maladie de Nicolas Fabre (lymphogranulome vénérien)	16	128	
Chancres mou (culture)	0		
Chlamydie génitale (dont 82/1117 femmes < 25 ans)	204	3151	
HIV	10	3982	
Mycoplasme	65	3151	
Trichomonas	0	26	
VHB	4	3524	
TOTAL			

**10338 consultations
CIDDIST Tarnier**



Vers 1910



Chlamydia
Femme de <25 ans: 7,3%

Test your self



??



??

Test your self



HSV-2

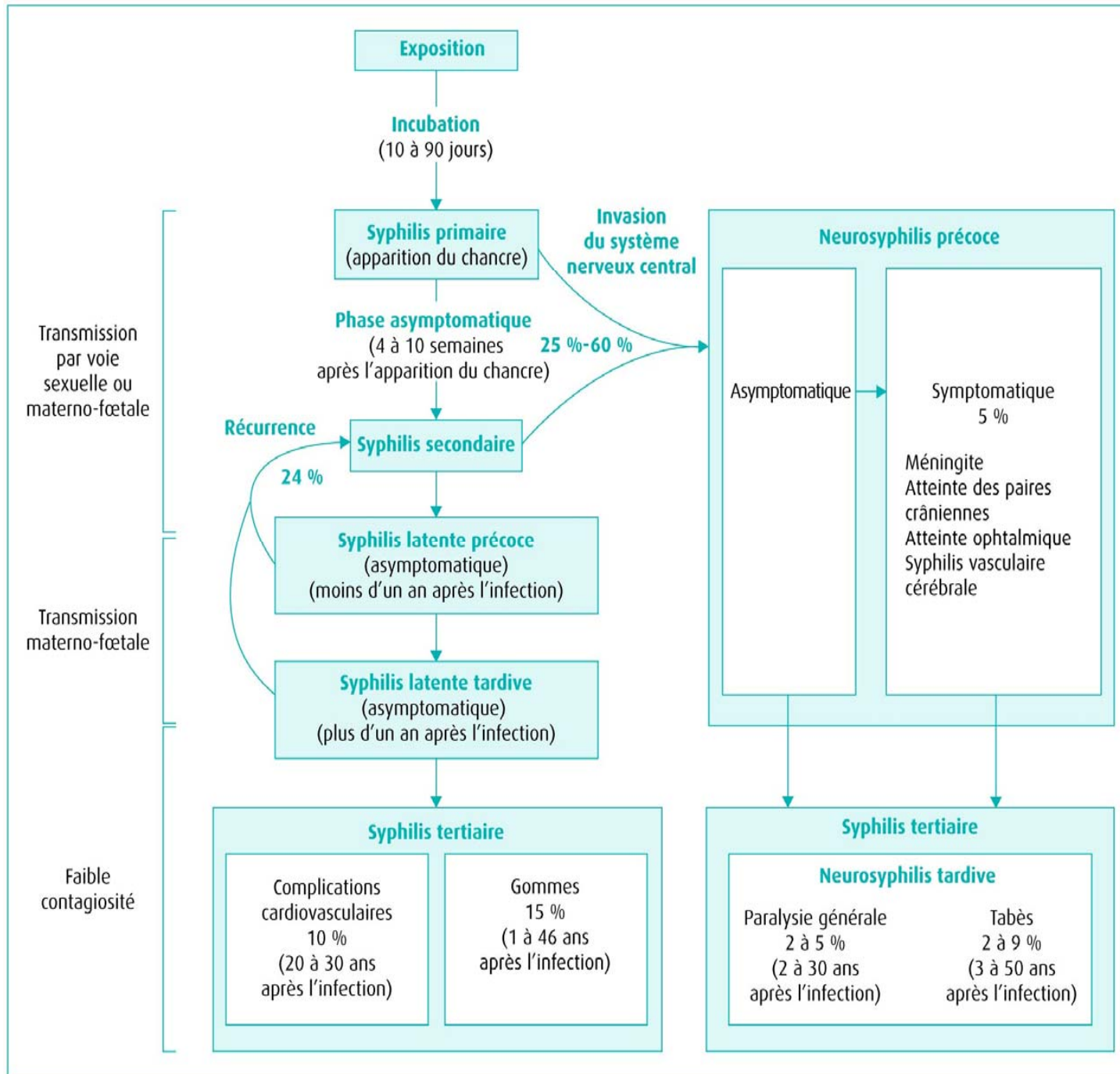


syphilis

Hope-Rapp, STD 2011

Syphilis is the great imitator





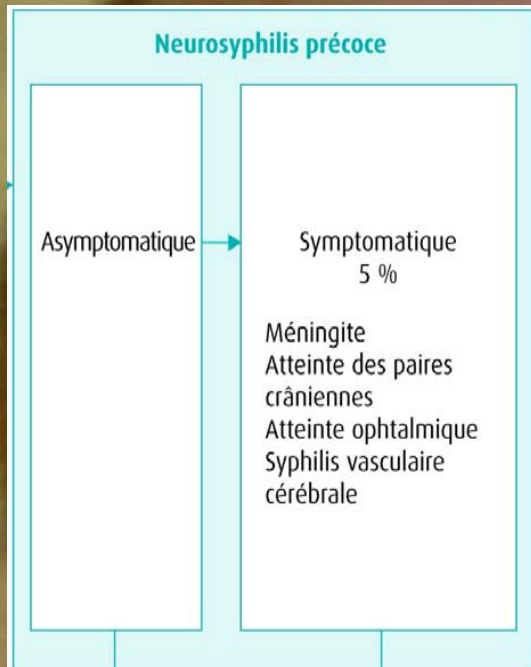
Clinical and Biological Characteristics of 40 Patients With Neurosyphilis and Evaluation of *Treponema pallidum* Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid Samples

Clelia Vanhaecke,¹ Philippe Grange,¹ Nadjet Benhaddou,² Philippe Blanche,³ Dominique Salmon,² Perrine Parize,⁴ Olivier Lortholary,⁴ Eric Caumes,⁵ Isabelle Peloux,⁶ Olivier Epaulard,⁷ Jérôme Guinard,⁸ Nicolas Dupin¹ and the Neurosyphilis Network⁴

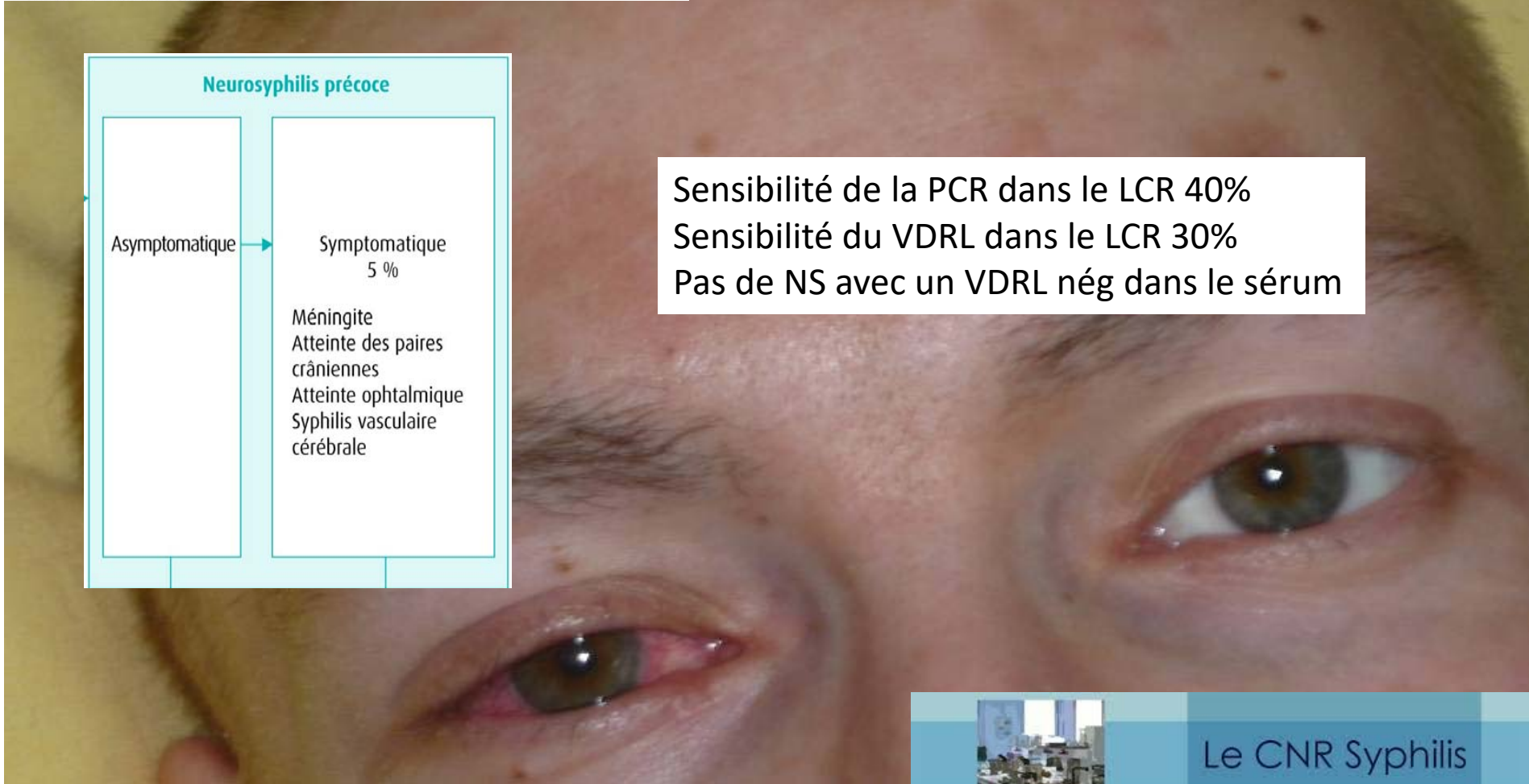
¹Laboratoire de Recherche en Dermatologie, Institut Cochin INSERM U1016, Centre National de Référence Syphilis, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, ²Service de Bactériologie and ³Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, ⁴Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, IHU Imagine, ⁵Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, ⁶Service de Bactériologie, and ⁷Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, and ⁸Service de Microbiologie, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, France

Prognostic Factors in Syphilitic Uveitis

Florence Hoogewoud, MD,^{1,*} Laure Frimholtz, MD,^{2,*} Paul Loubet, MD,^{3,4} Caroline Charlier, MD, PhD,⁵ Philippe Blanche, MD,^{2,6} David Lebeaux, MD, PhD,⁵ Nadjet Benhaddou, MD,⁷ Neila Sedira, MD,^{8,11} Laetitia Coutte, MD,^{2,6} Clelia Vanhaecke, MD,⁹ Odile Launay, MD, PhD,⁶ Claire Le Jeune, MD, PhD,² Emmanuel Héron, MD,^{8,11} Dominique Monnet, MD, PhD,¹ Olivier Lortholary, MD, PhD,⁵ José-Alain Sahel, MD, PhD,^{10,11} Nicolas Dupin, MD, PhD,^{7,9} Antoine Brézin, MD, PhD,¹ Marie-Hélène Errera, MD, PhD,^{10,11} Sawsen Salah, MD,¹ Matthieu Groh, MD^{2,12}



Sensibilité de la PCR dans le LCR 40%
Sensibilité du VDRL dans le LCR 30%
Pas de NS avec un VDRL nég dans le sérum



diagnostic sérologique, les règles

- **Dépistage**
 - TT (elisa, CMIA, ...) si + -> TNT (VDRL ou RPR) (HAS 2015)
- **Diagnostic**
 - Le Fond noir n'est plus à la nomenclature et la PCR n'y est pas encore
 - Aucune sérologie spécifique de la syphilis+++
 - Syphilis I, les 2 tests TT et TNT peuvent être négatifs, FN n'est plus à la nomenclature, PCR pas remboursée
 - Syphilis II, les 2 tests TT et TNT sont très positifs
 - Syphilis III, les 2 tests sont positifs faibles ou discordants
 - Si TNT nég pas de neurosyphilis
 - Si TNT nég, on considère qu'il est guéri
 - Si TNT nég, pas de risque de transmission MF
 - Le suivi sur le TNT quantitatif
 - Se négative en 1 an, pour syph I
 - Se négative en 2 ans, pour syph II
 - Diminution par fact 4, 2 dilutions à 6 mois
 - Dialogue clinico-biologique



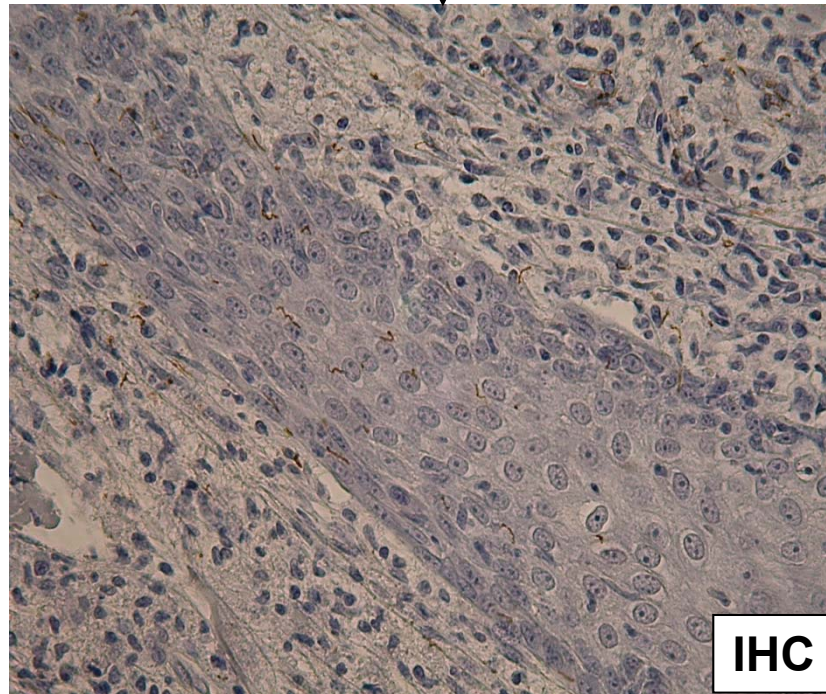
FOND NOIR

	<i>Positif</i> <i>n (%)</i>	<i>Negatif</i> <i>n (%)</i>	<i>Non</i> <i>Fait</i>	<i>TOTAL</i>
<i>VDRL+ TPHA -</i>	<i>6 (15%)</i>	<i>4 (7%)</i>	<i>1</i>	<i>11 (10%)</i>
<i>VDRL- TPHA +</i>	<i>8 (20%)</i>	<i>19 (35%)</i>	<i>0</i>	<i>27 (26%)</i>
<i>VDRL+ TPHA +</i>	<i>19 (48%)</i>	<i>32 (58%)</i>	<i>6</i>	<i>57 (56%)</i>
<i>VDRL - TPHA -</i>	<i>7 (17%)</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>7 (6%)</i>
<i>TOTAL</i>	<i>40(100%)</i>	<i>55 (100%)</i>	<i>7</i>	<i>102</i>

Michel Janier

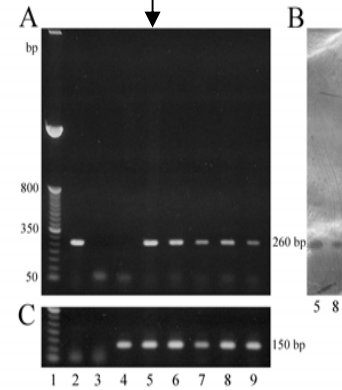
Sensibilités et spécificités des sérologies syphilis

	Syphilis primaire	Syphilis secondaire	Syphilis latente précoce	contrôles
Tests EIA, CMIA				
sensibilité	87-100%	100%	100%	-
spécificité	-	-	-	20-100%
Immunoblots				
sensibilité	92%	100%	100%	-
spécificité	-	-	-	65-100%

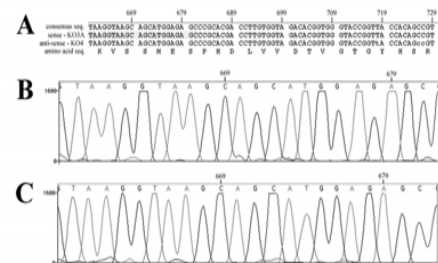


PCR

Panel I.

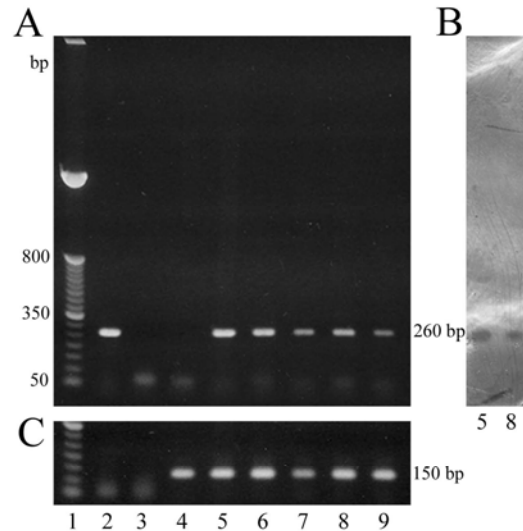


Panel II.



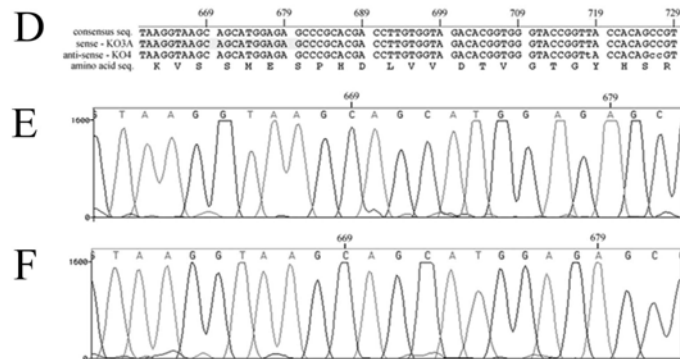
CNR Syphilis

Detection of *T. pallidum* *tp47* gene by PCR in human skin

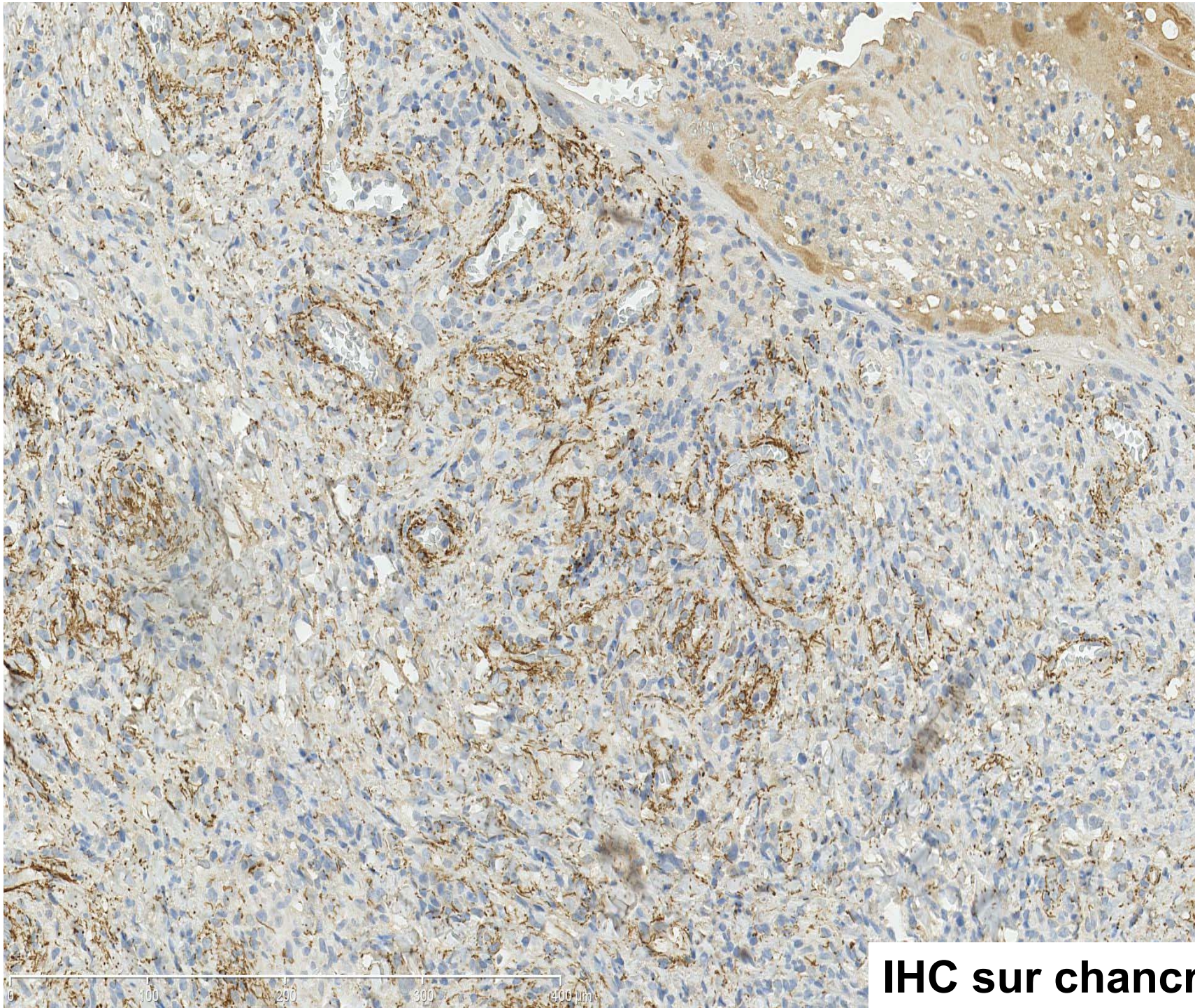


Grange, JCM 2012

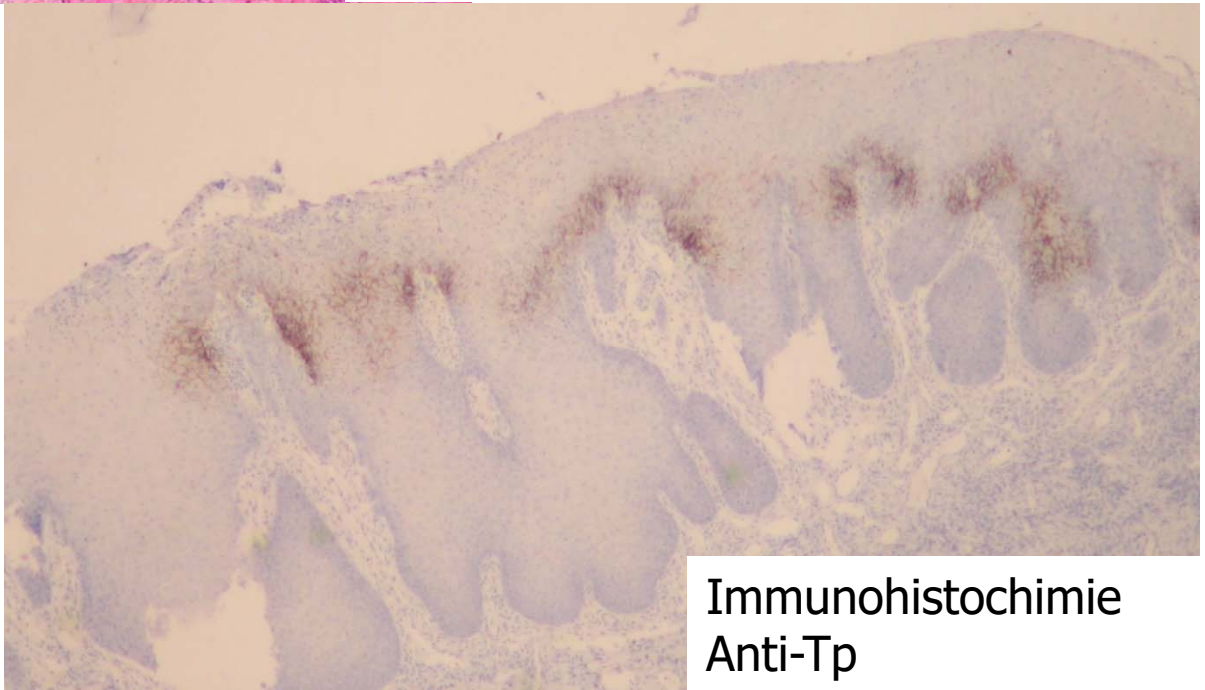
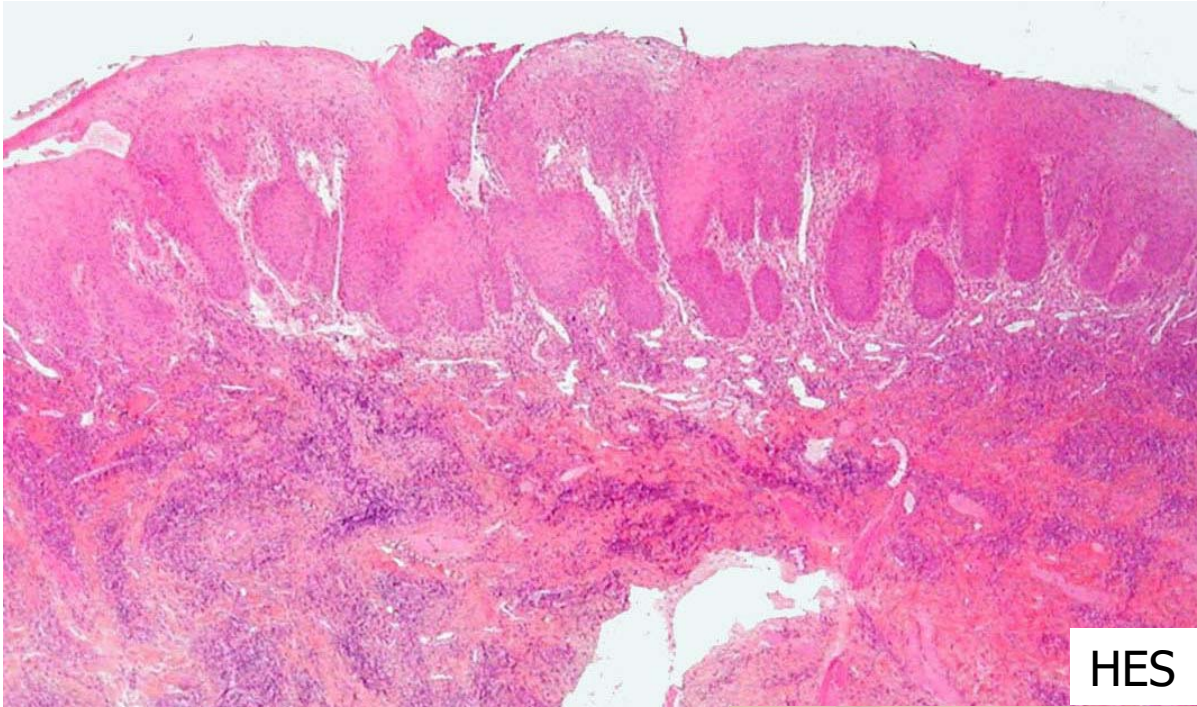
245 patients avec syphilis
 72 patients ayant une ulcération
 non syphilitique
 35 contrôles sains



Nested PCR	ss	sp
Écouvillons	79,6%	97,2%
Pbmc	29%	95,6%
Sang total	24%	97,3%
Sérum	14,7%	93,3%
Plasma	18,5%	92%



IHC sur chancre



Traitement de la syphilis

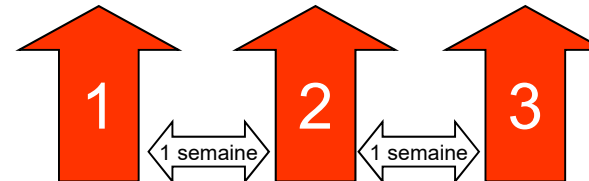
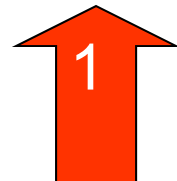
Latente précoce < 1 an d'évolution

Latente tardive > 1 an d'évolution
ou que l'on ne peut pas dater

Incubation: 10-90 jours post infection (moyenne 21 jours)	séroconversion		
	Syphilis primaire (Chancres)	Syphilis secondaire (Symptômes 20% des cas)	Syphilis tertiaire (hors neurosyphilis) (Symptômes 10% des cas)

< 1 an : une injection

> 1 an : 3 injections



TRAITEMENT : Benzathine pénicilline G

Rupture de stock !

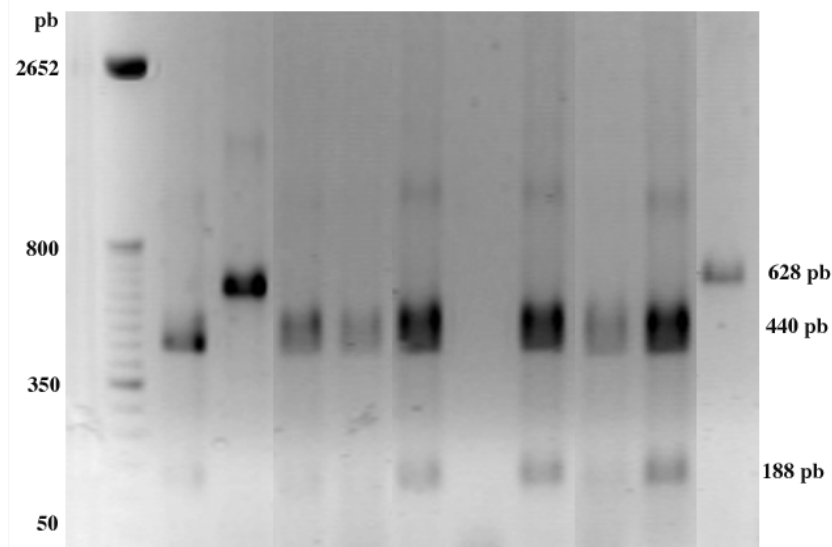
SI ALLERGIE

Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 14 j

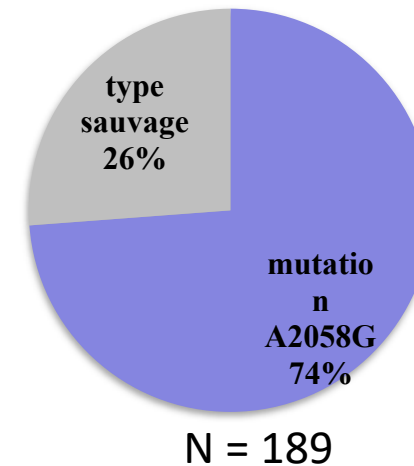
SI ALLERGIE

S'assurer de l'absence de neurosyphilis
Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 28 j

Depuis 2013, le CNR syphilis analyse la présence de la mutation A2058G sur tous les échantillons positif en PCR de criblage (nPCR, gène *tpp47*).



Proportion de la mutation A2058G



Très forte proportion de *T. pallidum* muté = 74%

Chez le VIH

- Ganesan, CID 2015
- 393 patients traités par BPG (141 une dose)
- Réponse (92%) idem
- En analyse multivariée, l'âge élevé était associé à une réponse retardée
- Un titre plus élevé d'anticorps et un taux de CD4 plus élevé étaient associés à une réponse plus rapide
- Donc, tt idem une injection de 2,4 MU

Réponse sérologique

VDRL à M3, 6, 12 et 24 mois c'est le test qu'il faut suivre ++++
Il faut également demander le TPHA (médico-légal)

Échec attendre au moins 6 mois +++

Définition: absence de diminution du taux du VDRL quantitatif
d'au moins 2 dilutions ou par un facteur 4 à 6 mois

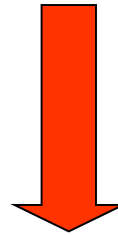
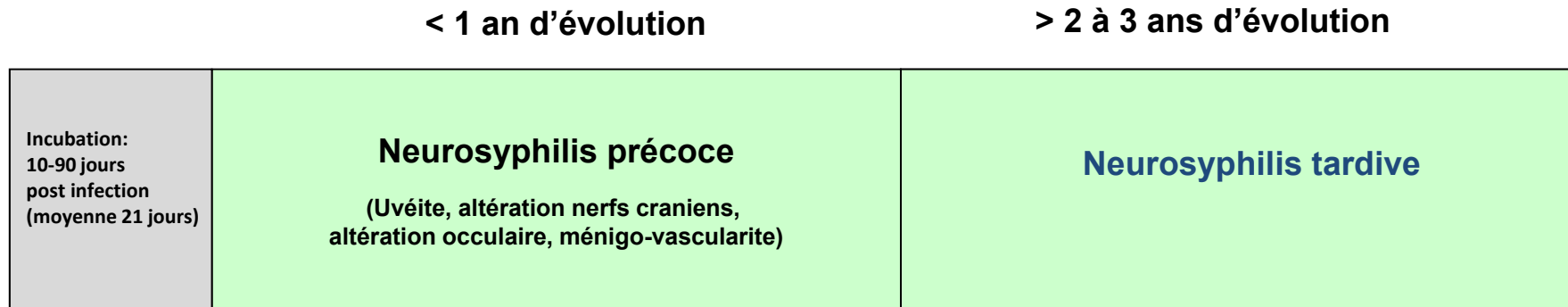
Ex: on a un patient avec un titre initial du VDRL à 128 ui
et à 6 mois il passe à 8 ui soit: 128, 64, 32, 16 à 8 ui soit 4 dilutions soit
 $16 \times 8 = 128$ ui donc la décroissance du VDRL est bonne pas de nouveau
tt

Une syphilis primaire se négative en 1 an

Une syphilis secondaire se négative en 2 ans

En cas d'échec sérologique, on traite par 3 injections d'extencilline à 8
jours d'intervalle

Traitement de la neurosyphilis



TRAITEMENT IDENTIQUE :
pénicilline G injection iv de 20 Millions d'unités/ j pendant 14 j
ou
ceftriaxone 2 gr iv 10 à 14 j (mais pas bien validé)

SI ALLERGIE : INDUCTION DE TOLERANCE
(voir protocole en annexe)

Les récidivistes

- Anvers, Institut de Médecine tropicale 1992-2012
- 729 épisodes de syphilis pour 454 sujets (41% > 1 épisode)
- 445/729 (61%) surviennent chez des patients ayant eu plus d'un épisode

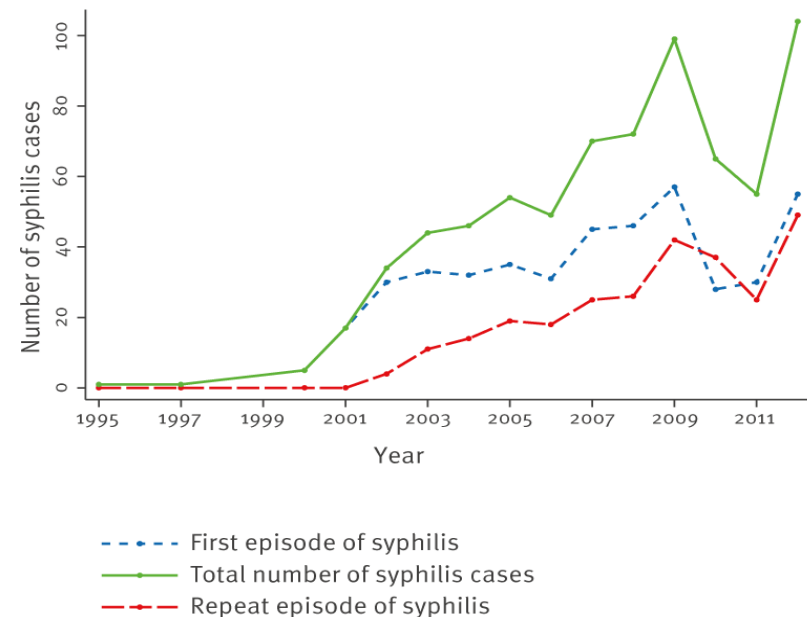
TABLE

Syphilis diagnoses stratified by number of episodes of syphilis per person attending Institute of Tropical Medicine's HIV/sexually transmitted infections clinic, Antwerp, Belgium, 1992–2012 (n=454)

Number of episodes of syphilis (A)	Number of persons (B)	Total number of episodes of syphilis (A × B)
1	284	284
2	100	200
3	47	141
4	13	52
5	8	40
6	2	12
Total	454	729

FIGURE 1

Cases of initial and repeat syphilis diagnosed per year at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 1992^a–2012 (n=729)



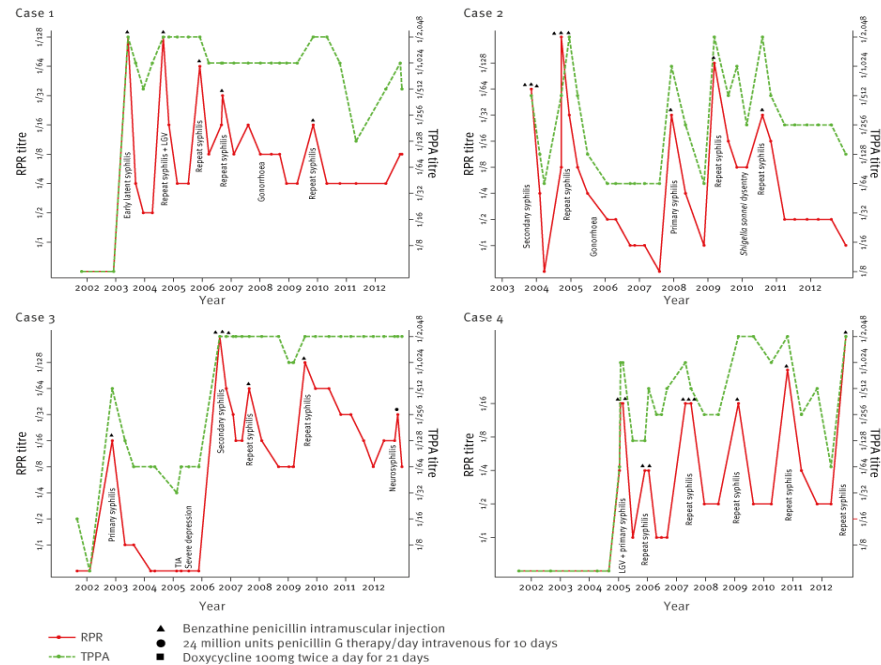
^a The graph begins in 1995 as there were no cases of syphilis diagnosed during 1992 to 1994.

Les récidivistes

- 10 patients ont eu plus de 5 épisodes de syphilis (52 épisodes)
- Dans 38/42, 90% des cas les récidives sont asymptomatiques (*Tardieu, JDP2014*)
- D'où l'importance de surveiller les patients après traitement ++
- Beaucoup trop de perdus de vue (*Nobrega, Braz J Infect Dis 2014, Cousins, Int J STD Aids 2012, Pastuszczak, STI 2012*)

FIGURE 2A

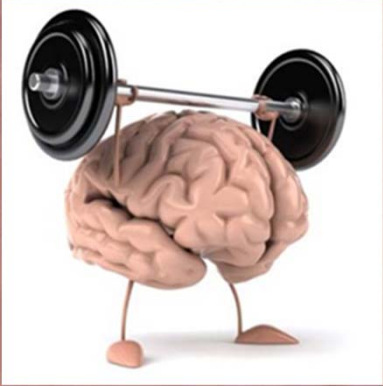
Changes in test^a titres and diagnoses of new sexually transmitted infections in 10 cases with five or more episodes of syphilis diagnosed between 1992 and 2012, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium



CT: *Chlamydia trachomatis*; HAV: hepatitis A virus; HCV: hepatitis C virus; LGV: lymphogranuloma venereum; RPR: rapid plasma regain; TIA: transient ischaemic attack; TPPA: *Treponema pallidum* particle agglutination.

^a RPR and TPPA tests.

The denominators of all TPPA titres were divided by 10 due to space constraints.



Lymphogranulome vénérien



Lymphogranulome vénérien

De Vries, JEADV 2014-European guideline

- Agent étiologique
- *Chlamydia trachomatis* L1, L2, L3
- En Europe L2b, données de MLST démontre qu'il y a très peu de diversités
- Aux EU, grande diversité entre les souches
- La souche européenne a été probablement introduite en Europe aux débuts des années 80
- Possibilité de portage asymptomatique (femmes et MSM)

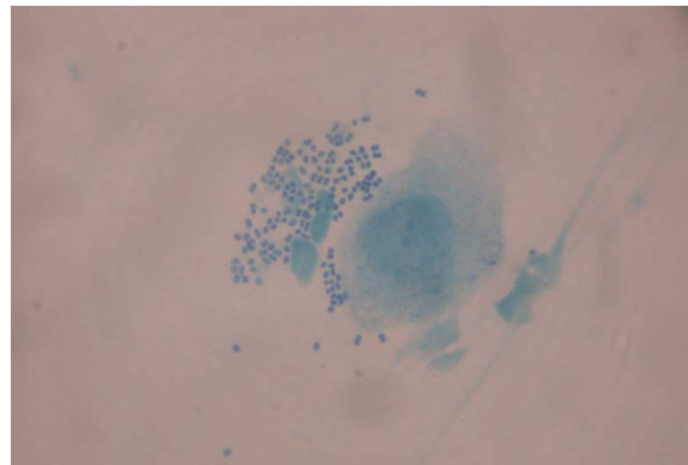
Lymphogranulome vénérien

De Vries, JEADV 2014-European guideline

- Incubation entre 1-4 semaines
- Site d'inoculation aire génitale → LGV inguinale
- Site d'inoculation rectale → proctite, anorectite, tableaux digestifs mimant une MICI
- Retard au diagnostic dans les formes digestives

Lymphogranulome vénérien

- Le traitement recommandé est la doxycycline, 100 mg x 2 fois par jour pour 21 jours minimum
- 2^{ème} ligne, érythromycine 500 mg x 4 fois par jour pour 21 jours
- En cas de bubons, ponction aspirative
- Chirurgie pas initiale mais si fibrose secondaire
- Tous les contacts sexuels datant de moins de 3 mois doivent être testés et traités empiriquement
- Contrôler VIH et HCV initial et à distance
- Pas de nécessité de contrôler l'éradication de CT



**Urétrite et anite gonococcique confirmée
par la culture**

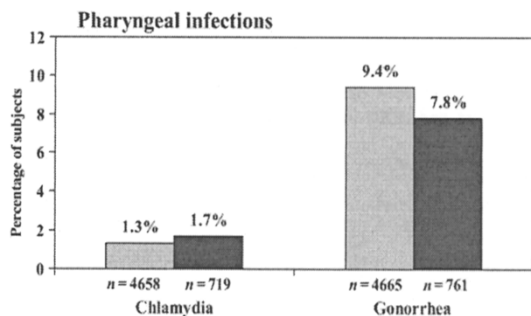
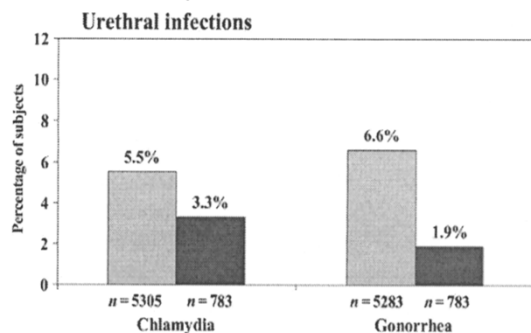
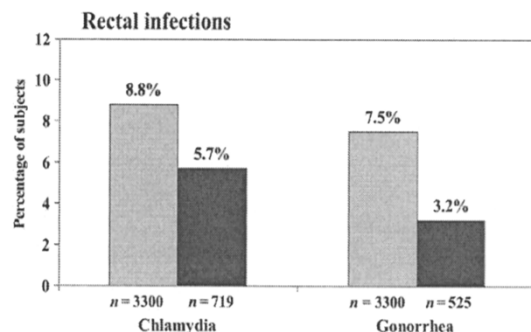
Pour les infections à NG

- Les TAAN (PCR...) sont plus performants que la culture pour les prélèvements au col chez la femme et anus et gorge dans les 2 sexes, mais la culture est l'examen de référence
- Intérêt des prélèvements multisites chez les MSM et autres populations à risque ?

Prevalence of Rectal, Urethral, and Pharyngeal Chlamydia and Gonorrhea Detected in 2 Clinical Settings among Men Who Have Sex with Men: San Francisco, California, 2003

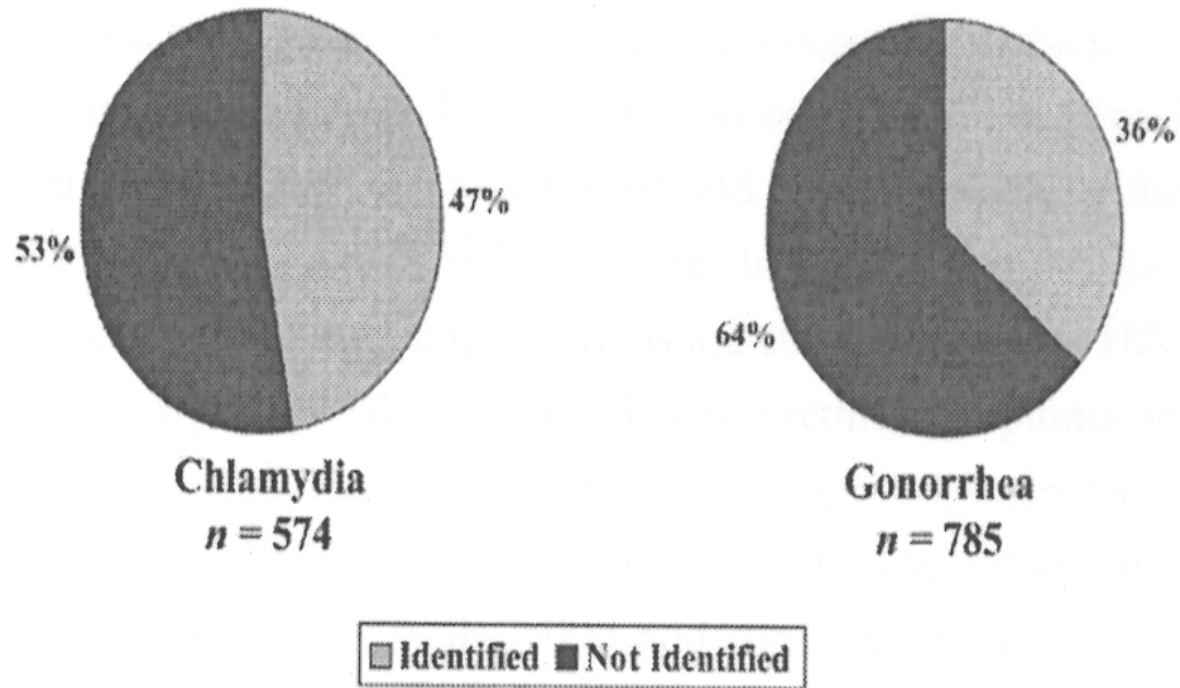
TAAN et infections à NG

Charlotte K. Kent,¹ Janice K. Chaw,¹ William Wong,^{1*} Sally Liska,¹ Steven Gibson,² Gregory Hubbard,² and Jeffrey D. Klausner¹



	MSM	MSM-STDs
Rectum		
CT	5,7%	8,8%
NG	3,2%	7,5%
Urethra		
CT	3,3%	5,5%
NG	1,9%	6,6%
Pharynx		
CT	1,7%	1,3%
NG	7,8%	9,4%

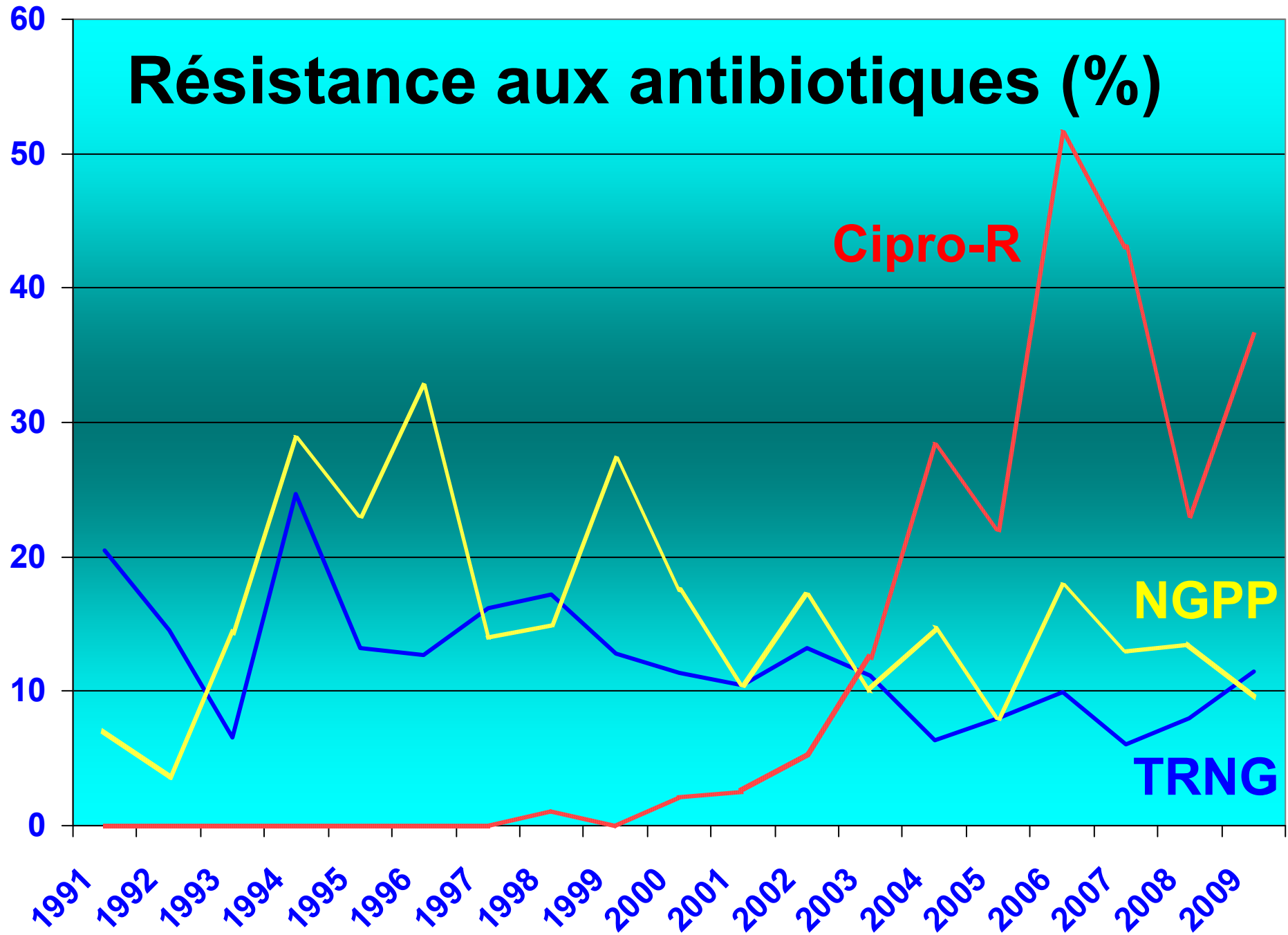
Legend:
 STD
 Gay men's health center



53% of infection with CT would be undiagnosed if we performed only urethral swab

64% of infection with NG would be undiagnosed if we performed only urethral swab

Résistance aux antibiotiques (%)



LETTERS

**Ceftriaxone-
Resistant *Neisseria
gonorrhoeae*, Japan**

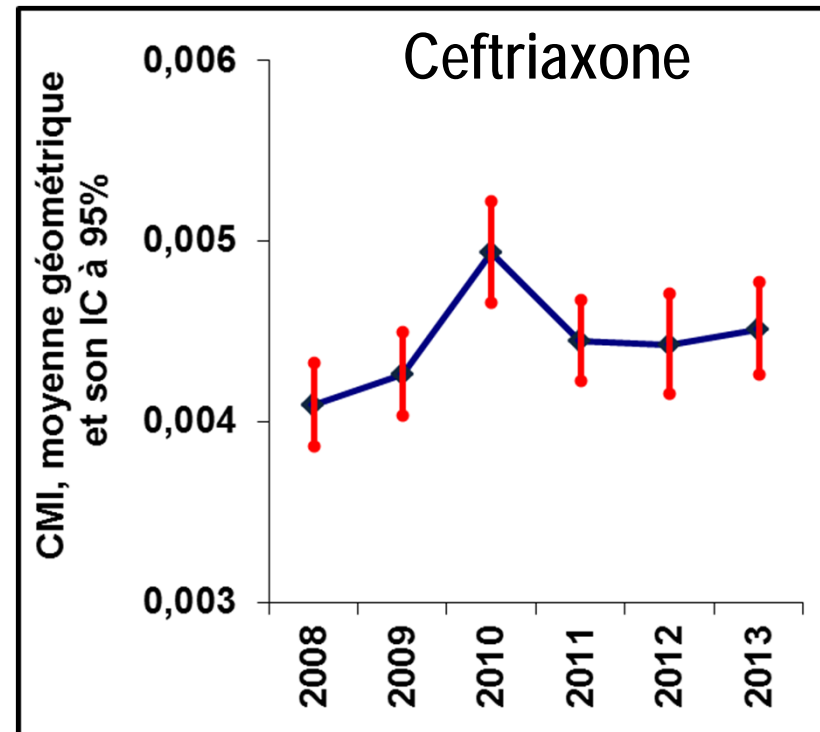
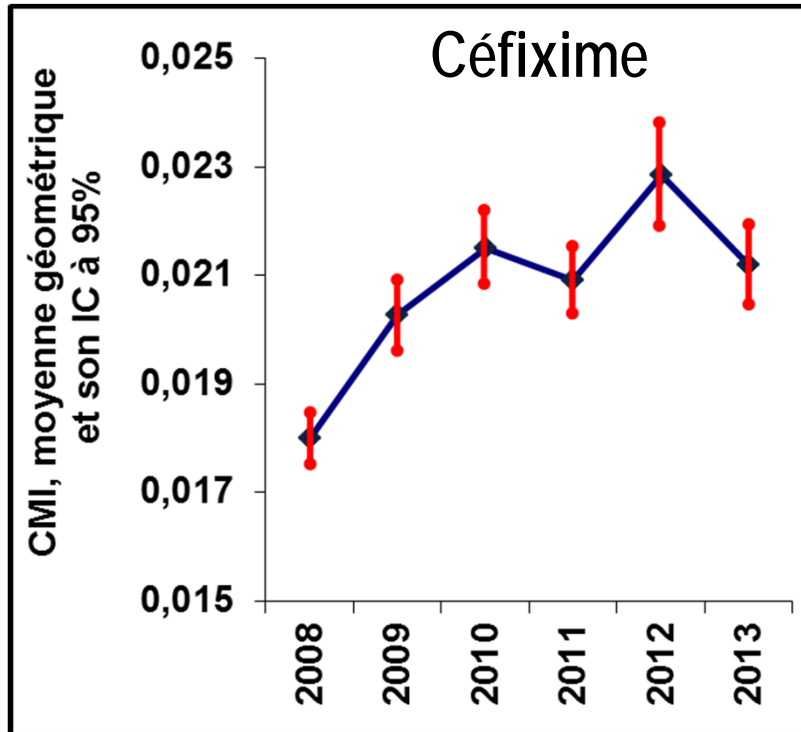
Ohnishi et al rapportent le cas d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* H041 isolée au niveau pharyngé chez une prostituée portant un nouvel allèle mosaïque PenA (PenA-XXXIV). Il confère une résistance à la ceftriaxone (CMI entre 2 et 4 $\mu\text{g/ml}$) et au céfixime.

Ohnishi, et al. AAC 2011

En décembre 2011, Unemo et al publient le cas d'un homosexuel de Quimper présentant une souche, F89, présentant également une résistance à la ceftriaxone (CMI : 1 à 2 $\mu\text{g/ml}$) et au céfixime (CMI : 4 $\mu\text{g/ml}$). L'analyse en NG MAST montrait qu'il s'agissait d'une souche ST1407

Unemo, et al. AAC 2012

Gonocoque : résistance aux céphalosporines, réseau Rénago, CNR Gonocoques, 2008-2013



- Augmentation de la CMI moyenne du céfixime entre 2008 et 2012
Souches résistantes au céfixime (CMI > 0,125 mg/L) :
0,7% en 2011 – 3,0% en 2012 – 1,4% en 2013
- Souches résistantes à la ceftriaxone (CMI > 0,125 mg/L) :
2 cas en 2010 (0 de 2011 à 2013)

What can we propose in the face of this new challenge ?

- To administer cephalosporins at a higher dose
- To combined parenteral and oral cephalosporins (C3G)
- To combined cephalosporins together with a second drug active against *N gonorrhoeae*
- to adopt laboratory-guided patient-individualized treatment based on antibiotic susceptibility profiles (and to check for NG after treatment ?)
- To rotate antibiotics, seeking to create « firebreaks », drug cycling

Chisholm, JAC, Oct 2010

Recommandations

Urétrite gonococcique non compliquée

Ceftriaxone (injectable C3G, 500mg): 500 mg IM

Succès $\geq 95\%$ avec une CI95% $\geq 95\%$

+ tt antichlamydia systématique

Dépistage et diagnostic des IST

	syphilis	NG	CT
dépistage	Elisa autres TT	PCR ? (couplé avec CT) H: PJU homme F: Autoprélèvement MSM +++ (PJU, gorge et anus ?) Hétéro H et F multipartenaires	PCR F < 25 ans H < 30 ans ? MSM +++ (PJU, gorge et anus ?)
diagnostic	Elisa + TNT (VDRL-RPR) FN n'est plus à la nomenclature PCR n'est pas encore à la nomenclature Cas difficiles, IHC, PCR	Ex direct ++ Culture + antibiogramme PCR anus, col, gorge	PCR Typage pour LGV

Take home messages

- Augmentation croissante et continue des principales MST en France
- Épidémiologie bien imparfaite
 - Risque de sous estimation, syphilis (partie immergée de l'iceberg)
 - Risque de surestimation infection à NG (développement de la PCR...)
- Surreprésentation des hommes, MSM et VIH
- Surveillance des souches NG+++
- Autres, *N meningitidis*, hépatite A chez les MSM
- Influence de la PrEP sur l'incidence des MST +++
- **Rupture de stock de BPG annoncée !!**
 - Respecter les recommandations, pas de tt en excès (1 BPG pour les syphilis précoces +++)
 - Délivrance de la BPG en pharmacie hospitalière +++ et CeGIDD

Test your self



??



??

Test your self



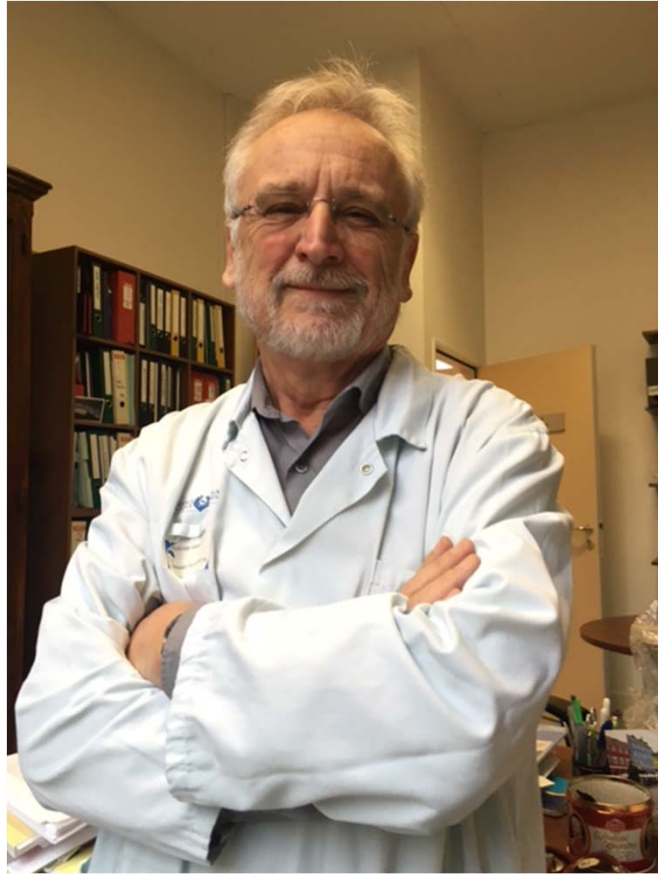
HSV-2



syphilis

Hope-Rapp, STD 2011

Remerciements



CeGIDD Hôtel Dieu, HUPC

Ph Gerhardt

F Lassau

C Pantoja

R Jdid

J Timsit

N Foureur

J Chanal

CNR Syphilis:

N Benhaddou

Ph Grange

G Ollagnier



Syphilis network-CNR