

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES EN DEHORS DU SIDA : CAS CLINIQUE



- A la fin juillet 2010, un jeune homme hétérosexuel, d'une vingtaine d'années, consulte son médecin pour l'apparition brutale d'un écoulement urétral accompagné de dysurie et de douleur pharyngée
- Quatre jours auparavant, à l'occasion d'un voyage au Japon, il a eu un rapport sexuel vaginal protégé et oral non protégé avec une femme
- L'examen clinique retrouve une inflammation urétrale et pharyngée

**QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?
SUR QUELS ÉLÉMENTS?**

Urétrite et pharyngite gonococcique

- Notion d'un rapport sexuel à risque, non protégé
- Symptomatologie d'urétrite **aigue** avec écoulement urétral et dysurie
- Symptomatologie de pharyngite aigue
- Délai d'incubation de **4 jours**
 - 2 à 6 j dans urétrite gonococcique / 1 à 5 semaines (généralement 2 à 3 semaines) dans urétrite non gonococcique

**QUELS PRÉLÈVEMENTS
MICROBIOLOGIQUES A VISÉE
ÉTIOLOGIQUE DEMANDEZ - VOUS?**

Prélèvements microbiologiques

- **Prélèvement urétral**
 - Coloration de Gram :
 - CGN intra-cellulaires : sensibilité >95% et de spécificité supérieur à 99 %, forte valeur prédictive positive
 - Mise en culture :
 - Réussite dépend de la qualité du prélèvement et des conditions de transport des échantillons ou encore de l'ensemencement immédiat du milieu de culture
 - **Prélèvement pharyngé**
 - Mise en culture
 - **Echantillon d'urine**
 - 10 a 20 ml du premier jet d'urine, de préférence après ne pas avoir urine pendant > 2 heures
 - Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour *C. trachomatis* +/- *N. gonorrhoeae* (plus sensible que la culture)
- 👉 **TAAN sur urines (+) à *N. gonorrhoeae***

**QUEL TRAITEMENT PRESCRIVEZ-
VOUS?**

Principes généraux

- Viser *C. Trachomatis*, sauf si tests de chlamydia (-)
- Taux d'échec < 5%
- Monodose +++ (Taux sériques ≥ 4 x CMI90 pour 10 H)
- Infection à *N. gonorrhoeae* :
 - C3G +++
 - Azithromycine (2g) (Barry and Klausner, 2009):
 - émergence de souches avec CMI élevées en Europe et aux USA
 - Spectinomycine (2mg en IM) (Barry and Klausner, 2009):
 - inefficace pour traitement des infections pharyngées/génitales (51,8%/98.2%)
 - Résistance documentée rare et sporadique

Principes généraux

- C3G +++ (Barry and Klausner, 2009):
 - Bactéricidie maximale à 4 x CMI
 - Efficacité thérapeutique infection génitale / pharyngée :
 - Ceftriaxone 250 : 99,2% /98,9%
 - Céfixime 400 : 97,5%/92,3%

Dose usuelle	Pic sérique (mg/l)	Demi-vie (H)	Taux 10H après pic sérique (mg/l)	CMI 90 limites hypothétiques (10H conc>4) (mg/l)
Cefixime 400 mg	4,5	3-4	0,446-0,795	0,112-0,199
Ceftriaxone 125 ou 250 mg (données pK pour 125 mg)	13,5	5,8-8,7	4,086-6,086	1,022-1,521

➔ Pas de capacité pharmacologique suffisante pour s'accomoder avec ↑ CMI

Données Tunisiennes

(Abdelhedi et al, Rev Tun Infect 2011)

- Etude rétrospective (2004-10), Sfax
- 107 souches de *N. gonorrhoeae*
- Prélèvements urétraux (95%)
- Taux de résistance aux ATB :
 - bêta-lactamase (+) : 24 %
 - Tétracycline : 25%
 - Fluoroquinolones :
 - 33% (10% en 2006 à 69,6% en 2010)
 - 16/24 des souches bêta-lactamase (+)
 - Spectinomycine et C3G : aucune résistance

Urétrite et pharyngite gonococcique

(CDC, 2010)

- Ceftriaxone (250 mg, IM, dose unique)

PLUS

- Doxycycline (100 mg, p.o., 2 fois/j. x 7j)

OU

- Azithromycine (1 g, p.o., dose unique)
(↑efficacité traitement infection pharyngée)





Le patient a été mis sous amoxicilline et adressé pour une consultation d'infections sexuellement transmissibles

A J12 :

- patient ne rapporte pas de rapports sexuels depuis J1 d'infection
- asymptomatique
- Examen : inflammation pharyngée
- culture (-) prélèvement urétral et TAAN (-)
- prélèvement pharyngé (+) à *N. gonorrhoeae*
→ ceftriaxone (**250 mg**) à J26

A J36 :

- inflammation pharyngée, prélèvement pharyngé (+) à *N. gonorrhoeae*

**COMMENT EXPLIQUEZ-VOUS LA
PERSISTANCE DE N. GONORRHOAE
AU NIVEAU DU PHARYNX?**

Causes possibles

- infection contractée auprès d'un nouveau partenaire
- traitement non suivi correctement ou incomplet
- infection due à d'autres agents pathogènes
- **présence de micro-organismes résistants**
- autres causes

👉 **CMI ceftriaxone : 0,125 mg/l (J12)**

CMI ↑ si $\geq 0,125$ mg/l (GRASP) ou $> 0,125$ (ESSTI) ou $\geq 0,5$ mg/l CLSI (Barry and Klausner, 2009)

A J36 :

- inflammation pharyngée, prélèvement pharyngé (+) à *N. gonorrhoeae*
- ➔ ceftriaxone (**500 mg**) A J43

A J50 :

- inflammation pharyngée, prélèvement pharyngé (+) à *N. gonorrhoeae*
- consultation d'ORL : pas d'anomalies pharyngées
- ➔ ceftriaxone (**1g en IV**) à J71

A J85 et J92 :

- pas d'inflammation pharyngée, cultures (-) des prélèvements pharyngés

Caractérisation des souches de *N. gonorrhoeae* isolées :

- CMI ceftriaxone : 0,125 mg/l (J12 et J36), 0,25 mg/l (J50)
- Souches identiques : sérovar, séquençage complet Por B, ST2958
- Allèle identique penA en mosaïque (corré à des échecs thérapeutique sous cefixime), altérations de mtrR et penB (↑CMI des C3G)

**EST – CE QUE CES DONNES PERMETTENT DE
CONCLURE À UN ECHEC THÉRAPEUTIQUE
SOUS CEFTRIAXONE?**

Echec thérapeutique confirmé

- Histoire clinique détaillée
- Exclusion d'une réexposition et d'une réinfection dans les limites du possible
- Souches pré- et post-thérapeutiques indifférentiables selon des marqueurs épidémiologiques hautement discriminants
- CMI ceftriaxone élevées
- Souches contenant des déterminants de résistance → ↑ CMI

Résistance très rare aux C3G

- Asie (↑ CMI dès fin années 90-début 00) → Australie, Europe, USA (résistance de novo, sélection ATB, diffusion clonale), souches très rares (M. Pennan *et al.*, 2009)
- Japon : 1^{ère} souche résistance haut niveau ceftriaxone (CMI=2 mg/l), pharynx, asymptomatique, éradiquée s/s ceftriaxone IV (1 dose, 1g) (M. Ohnishi *et al.*, 2011)

Echecs thérapeutiques confirmés exceptionnels

- Sous cefixime :
 - 2 cas de pharyngites, Japon (J. W. Tapsall *et al.*, 2009)
 - 2 cas d'urétrites, Norvège (M. Unemo *et al.*, 2010)
- Sous ceftriaxone :
 - Cas de pharyngites
 - 2 cas en Australie non corrélés à la résistance (J. Tapsall *et al.*, 2009),
 - **1 cas en suède corrélé à la résistance** (M. Unemo *et al.*, 2011)

Conclusion

- Adhésion stricte aux recommandations → diagnostic et traitement des IST
- Prélèvements → diagnostic étiologique, sensibilité aux ATB
- Émergence et diffusion de souches de sensibilité diminuée aux C3G → échecs thérapeutiques exceptionnels → augmentation des doses → guérison
- Infection pharyngée :
 - Souvent asymptomatique
 - Taux de guérison < infection uro-génitale
 - réservoir pour infection et résistance aux antibiotiques
 - dépistage : interrogatoire pratiques sexuelles, prélèvements extra-génitaux