

Le GrIDIST présente :

Pathologie anorectale sexuellement transmissible, maladies à transmission ano-orale

et aussi un peu de vaccination anti HPV

(enfin, si on a le temps...)

Dr Sébastien FOUÉRE

Centre de Pathologie Génitale et des Infections Sexuellement Transmissibles

Hôpital Saint Louis

et

Groupe Infectiologie Dermatologique et Infections Sexuellement Transmissibles

de la SFD (GrIDIST)

Les IST anorectales comme paradigme de la pathologie ST en général

- Tous les pathogènes ST peuvent infecter l'anus et le rectum :
 - *Treponema pallidum*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - Serovars D à K
 - Serovars L1,2,3
 - *Haemophilus ducreyi*
 - HPV 6 and 11 (verrues génitales)
 - HPV 16, 18 ... (lésions précancéreuses et cancéreuses)
 - Herpes simplex
 - ...

Généralités

- Les présentations cliniques peuvent différer dans cette zone :
 - NG, CT souvent asymptomatiques (80-90 %)
 - Chancres et VV internes passent inaperçus
 - Anorectite (proctite des Anglo-Saxons - ténesme, écoulement anal, rectorragies) avec NG, LGV, PI HSV
 - Occlusion rectale des chancres syphilitiques pseudotumoraux , les tumeurs de Buschke Löwenstein, la LGV tardive
 - Fréquence des condylomata lata dans la syphilis secondaire

Condylomata Lata



Généralités

- Les IST à transmission ano-orale :
 - Bactériennes : *Campylobacter spp*, *Shigella spp*, *E. coli*...
 - Virales : Hépatite A
 - Parasitaires : Amibiase, Giardiase, Oxyurose

L'épidémiologie des IST anorectales reflète celle des IST en général

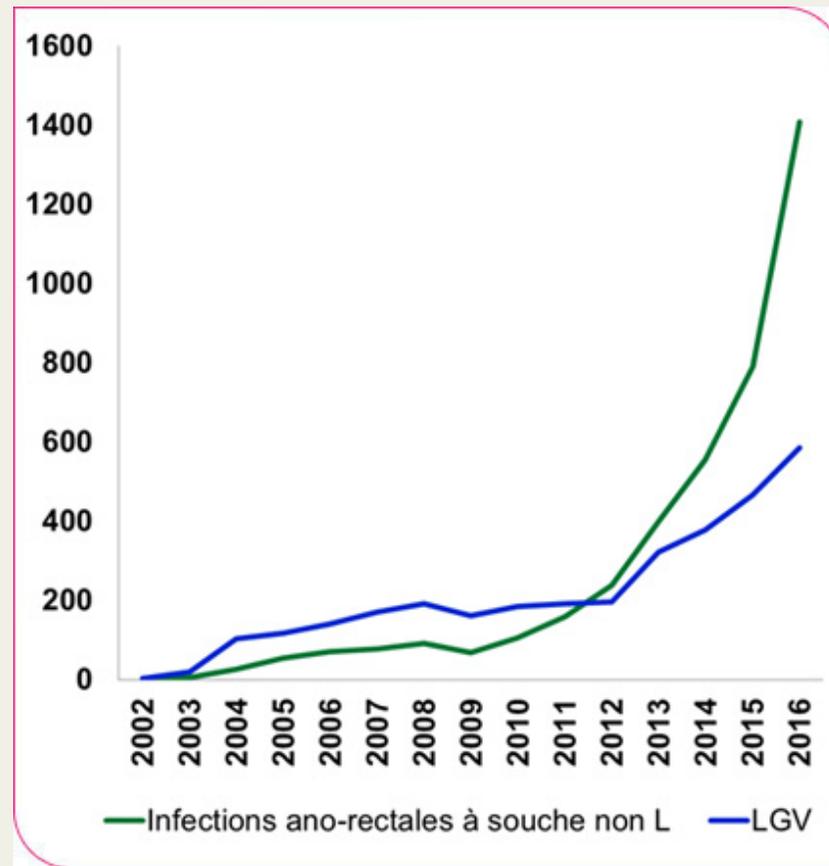
- Épidémie de LGV anorectales
- Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise
- Épidémie d'infections à *Shigella* sexuellement transmise
- IST anorectales chez les PrEPeurs
- Que faire des infections anorectales à *Mycoplasma genitalium* ?

Épidémie de LGV anorectales

- 2003 – Rotterdam
- 3 HSH HIV+
- Diffusion en quelques mois à l'Europe, et à l'Amérique du Nord
- Spécifique des HSH (France 2016 : 100 %)
- Co-infection HIV : 75%

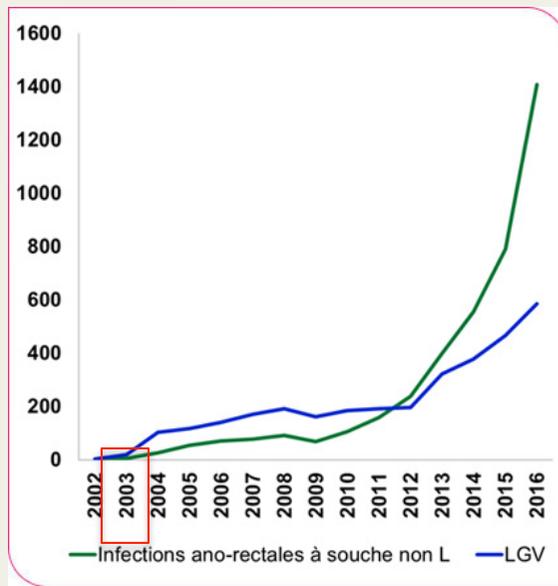
Götz HM, et al *Preliminary report of an outbreak of lymphogranuloma venereum in homosexual men in the Netherlands, with implications for other countries in western Europe.* Euro Surveill. 2004;8(4):pii=2367

Épidémie de LGV anorectales

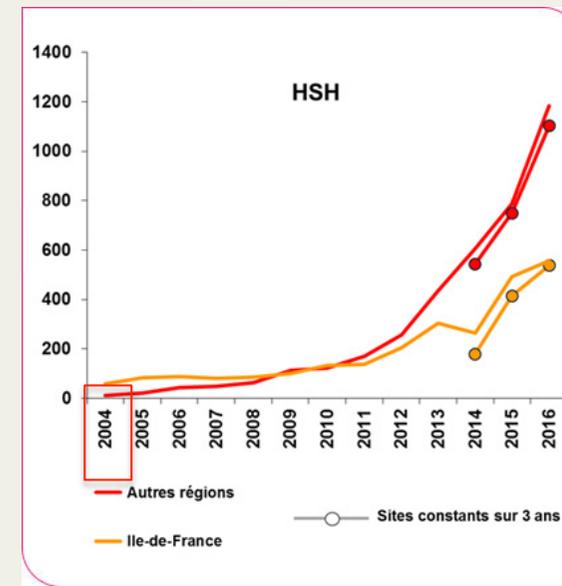


Source : Santé Publique France

Épidémie de LGV anorectales



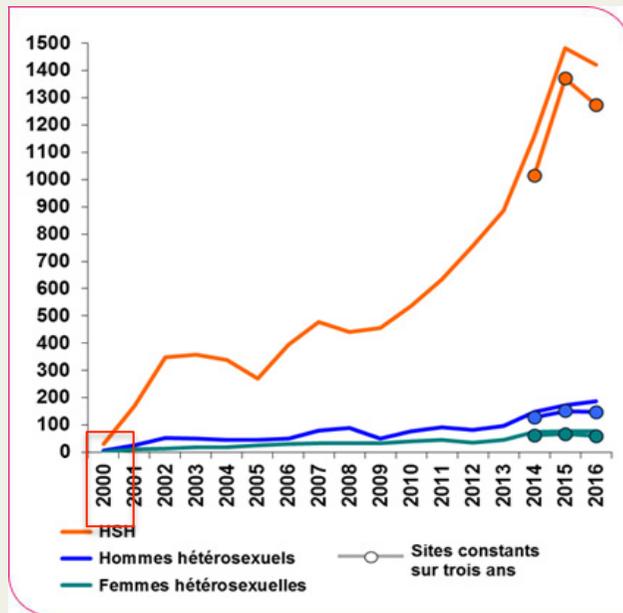
LGV



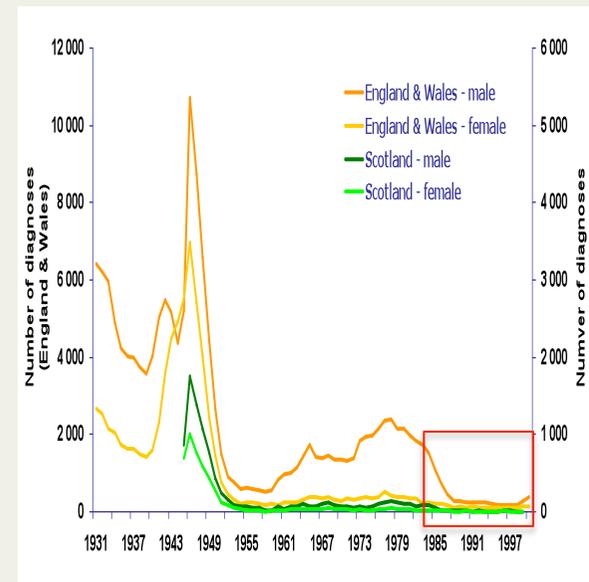
Infections à NG chez HSH

Source : Santé Publique France

Épidémie de LGV anorectales



Syphilis France depuis 2000



Syphilis UK de 1931 à 2000

Épidémie de LGV anorectales

- Ces courbes disent l'histoire des IST au tournant du XXIème siècle :
 - D'abord l'épidémie de SIDA (1983) :
 - Chute spectaculaire suivie de 10 ans de calme plat
 - Puis l'arrivée des trithérapies ARV (1997)
 - Réascension

Épidémie de LGV anorectales

- Et maintenant que ...
 - Le ChemSex est à la mode (début : années 2000)
 - La PrEP est disponible (début : années 2010)

?

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

- Depuis les années 90 en Europe de l'Ouest : endémicité basse de l'Hépatite A grâce à l'amélioration de l'hygiène et au contrôle des réseaux d'eau potable
 - France 2013 : séroprévalence ~ 25% chez les 6-49 ans nés en France
- Depuis les années 90 : épidémies sporadiques chez les HSH
- Séroprévalence serait supérieure chez HSH :
 - Cohorte de PrEPeurs : 75% immunisés, dont 38% vaccinés -> ~ 37% infectés

-> La transmission sexuelle de l' HAV est connue depuis 2-3 décennies, la vaccination est recommandée chez les HSH

- Lepoutre A. *Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010* Bull Epidemiol Hed 2013 ; 41-42 : 526-34

- Charre C. et al. *Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017* Euro Surveill. 2017 Nov;22(48). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.48.17-00742

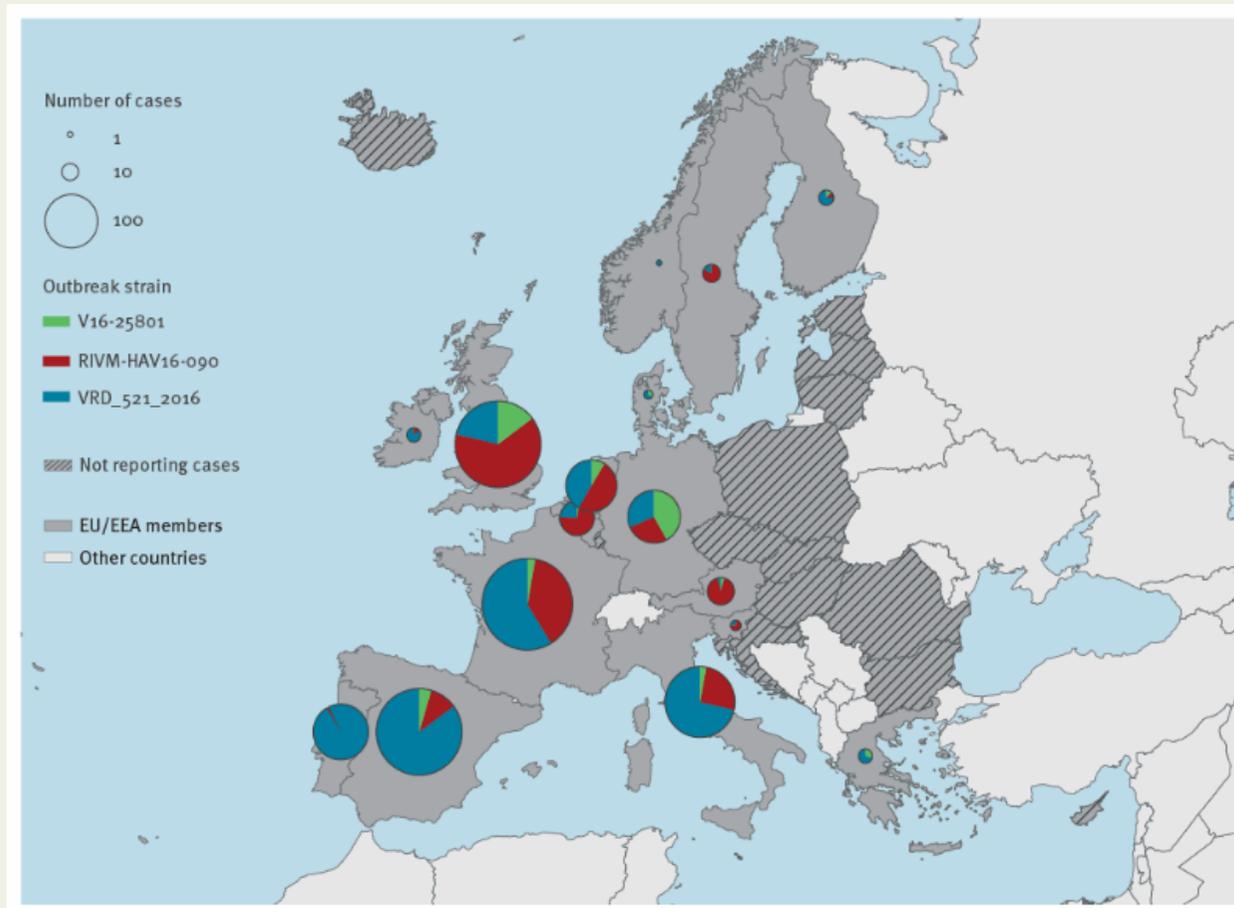
Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORT

Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017

Ndumbi P et al. Euro Surveill. 2018;23(33):pii=1700641. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641>

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise



Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

- 17 pays
- 3 souches d'HAV Genotype 1a : VRD_521_2016, V16-25801 and RIVM-HAV16-090
- 4094 cas rapportés (HAV biologiquement prouvé – date de début compatible)
 - 1400 confirmés (souche du cluster)
 - 964 probables (contact d'un cas confirmé, HSH)
 - 1732 possibles (homme 18-45 ans, contamination alimentaire improbable)

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

- Cas confirmés :
 - 93% masculins
 - 83% HSH
 - 43% HIV+
 - 54% hospitalisés
 - Aucun décès

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

Epidemiology

SHORT REPORT

Clinical and virological features of acute hepatitis A during an ongoing outbreak among men who have sex with men in the North of France

Anne Boucher,¹ Agnes Meybeck,¹ Kazali Alidjinou,² Thomas Huleux,¹ Nathalie Viget,¹ Veronique Baclet,¹ Michel Valette,¹ Isabelle Alcaraz,¹ Eveline Sauser,³ Laurence Bocket,² Ajana Faiza¹

Sex Transm Infect: first published as 10.

BMJ

Boucher A, et al. *Sex Transm Infect* 2018;**0**:1–3. doi:10.1136/sextrans-2017-053395

1

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

- Épidémie Nord de la France :
 - 59% hospitalisation
 - 0 hépatite fulminante

Épidémie d'Hépatite A sexuellement transmise

- Cette épidémie continue
- Tout dépistage chez HSH **doit** comprendre la sérologie de l'hépatite A si statut non connu
- Tout HSH séronégatif **devrait** être vacciné (2 injections à 6 mois d'écart)

Shigella sonnei : alerte épidémique de 2018

- Historique :
 - Les entérites à *Shigella spp* à transmission sexuelle chez les HSH sont connues depuis 1974
 - Depuis, des cas individuels et des petites flambées épidémiques ont été rapportés
 - *S. flexneri* and *S. sonnei*
 - Problème de la résistance aux AB et des formes invasives

Dritz SK, Back AF. Shigella enteritis venereally transmitted. N Engl J Med. 1974 Nov 28;291(22):1194.

Shigella sonnei : alerte épidémique de 2018

- Historique :

- [Clusters of *Shigella sonnei* in men who have sex with men, British Columbia, 2001.](#)
- 45. Strauss B, Kurzac C, Embree G, Sevigny R, Paccagnella A, Fyfe M.
Can Commun Dis Rep. 2001 Jul 1;27(13):109-10; discussion 110-4. English, French. No abstract available.
PMID: 11443836 **Free Article**
[Similar articles](#)
- [HIV infection as a risk factor for shigellosis.](#)
- 46. Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, Aragon T, Angulo FJ, Bradford WZ.
Emerg Infect Dis. 1999 Nov-Dec;5(6):820-3.
PMID: 10603219 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)
- [Chronic *Shigella flexneri* infection preceding development of acquired immunodeficiency syndrome.](#)
- 47. Simor AE, Poon R, Borczyk A.
J Clin Microbiol. 1989 Feb;27(2):353-5.
PMID: 2644299 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)
- [The persistence of *Shigella flexneri* in the United States: increasing role of adult males.](#)
- 48. Tauxe RV, McDonald RC, Hargrett-Bean N, Blake PA.
Am J Public Health. 1988 Nov;78(11):1432-5.
PMID: 3052115 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)

Shigella sonnei : alerte épidémique de 2018

- Cette alerte est en cours :
 - PHE via le système d'alerte de l'ECDC : EPIS-STI
 - Cluster de *S. sonnei* multirésistante circulant chez HSH depuis 2015
 - 94 cas en tout au RU mais 48% de Mars à Mai 2018
 - Probablement pan Européenne sous peu : 4 patients en Mai revenaient d'une Gay Pride à Maspalomas, Spain

Rôle de la PrEP dans l'augmentation des IST

- Serait logique compte tenu de l'influence des précédentes mesures de contrôle de l'infection VIH (trithérapies, TasP, TPE)
- Un peu tôt pour l'affirmer...
- ...mais on commence à en avoir des indices !

Rôle de la PrEP dans l'augmentation des IST

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



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

Traeger MW et al. Clin Infect Dis 2018, 67 : 676-86



Rôle de la PrEP dans l'augmentation des IST

STI positivity at baseline and follow-up visits and were included in the meta-analysis. The pooled odds ratio for any STI diagnosis was 1.24 (95% CI, .99–1.54; $P = .059$) (Figure 2). Statistical heterogeneity across studies was moderate ($I^2 = 50\%$; χ^2 , $P = .052$). Pre-exposure prophylaxis use was associated with significantly increased odds of any rectal STI diagnosis (OR, 1.39; 95% CI, 1.03–1.87; $P = .03$) and rectal chlamydia diagnosis (OR, 1.59; 95% CI, 1.19–2.13; $P = .002$). Pre-exposure prophylaxis use was also associated with statistically nonsignificant increases in syphilis (OR, 1.12; 95% CI, .86–1.47; $P = .41$), chlamydia (OR, 1.23; 95% CI, 1.00–1.51; $P = .051$), and gonorrhea

Traeger MW et al. Clin Infect Dis 2018, 67 : 676-86

Mycoplasma genitalium et l'anus

- *M. genitalium* est probablement responsable d'anorectites
 - De façon charge bactérienne - dépendante
 - La plupart des infections anorectales à *M. genitalium* sont asymptomatiques
 - *M. genitalium* est hautement prévalent chez les HSH et en particulier chez les HSH HIV+ (4 à >15%)
 - Nouvelles PCR Triplex NG/CT/MG
- > Nombreuses découvertes de portage asymptomatique

Bissessor M. et al. *The contribution of Mycoplasma genitalium to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men.* Clin Microbiol and Infect 2016,22:260-265

Soni, S. 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 Trans Infect 2010,86:21-24.

Mycoplasma genitalium et l'anus

- La résistance à l'azithromycine et aux quinolones est en hausse (~40% et 7% respectivement [C. Bébéar et S. Péreyre – CNR Mycoplasmes Bordeaux - Communication personnelle])
- Recommandations de la BASHH en cours de publication stipulent que *seuls les patients symptomatiques et leurs partenaires devraient être testés et traités*
- Un changement de concept par rapport aux recommandations (récentes...2016) de l' IUSTI-Europe qui :
 - Recommandaient de tester tous les patients ayant des comportement sexuels à risque
 - Suggéraient un dépistage régulier des HSH au niveau anorectal

Jensen JS et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30:1650-6

Mycoplasma genitalium et l'an



BMJ 2018;363:k4376 doi: 10.1136/bmj.k4376 (Published 29 October 2018)

Page 1 of 2



EDITORIALS

Mycoplasma genitalium: the next sexually transmitted superbug?

Antimicrobial resistance and treatment failures are the biggest challenges

Gwenda Hughes *visiting professor*¹, John Saunders *honorary senior lecturer*²

Mycoplasma genitalium et l'anus

- Recommandations de la BASHH en cours de publication stipulent que *seuls les patients symptomatiques et leurs partenaires devraient être testés et traités*
- Un changement de concept par rapport aux recommandations (récentes...2016) de l' IUSTI-Europe qui :
 - Recommandaient de tester tous les patients ayant des comportements sexuels à risque
 - Suggéraient un dépistage régulier des HSH au niveau anorectal

Jensen JS et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30:1650-6

Mycoplasma genitalium et l'anus



Afin de freiner la sélection de nouvelles souches bactériennes résistantes, toujours dans l'état actuel des connaissances, le Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes et le Groupe Infectiologie Dermatologique et Infections Sexuellement Transmissibles de la Société Française de Dermatologie et Vénérologie préconisent les mesures urgentes suivantes :

- **Ne pas rechercher systématiquement** *M. genitalium* parallèlement aux autres agents responsables d'infections sexuellement transmissibles dans le cadre du dépistage de patients asymptomatiques
- **Si un patient asymptomatique est néanmoins dépisté positif à *M. genitalium* :**
 - o s'assurer d'abord que la personne dépistée et son/sa/ses partenaire(s) est/sont bien exempts de tout symptôme
 - o si cette condition est réalisée, ne pas traiter et ne pas tester le/la/les partenaire(s)
 - o expliquer à cette personne les raisons de l'abstention thérapeutique
- **Réserver la recherche** de ce pathogène aux situations **symptomatiques** : urétrite, cervicite, infection génitale haute, ano-rectite
- Dans la mesure du possible, y associer celle de **sa sensibilité aux macrolides (azithromycine)** afin de guider le traitement en cas de positivité
- Privilégier la **doxycycline** (200 mg/j – 7 jours) à l'azithromycine dans le traitement présomptif des symptômes d'urétrite, de cervicite, d'infection génitale haute et d'ano-rectite
- Faire systématiquement un **contrôle de guérison** 4 à 5 semaines après le début du traitement

Conclusion

- Les IST anorectales ont souvent annoncé les évolutions épidémiologiques et thérapeutiques des IST en général
- Elles ne doivent pas être ignorées

Vaccination anti HPV

Spécialités disponibles

- **Gardasil®** - MerckSD/Sanofi-Aventis/ Pasteur-Mérieux
HPV 6, 11, 16, 18
AMM : Sept. 2006
Commercialisation : Nov. 2006
Remboursement 65% SS : Juil. 2007
Prix/injection : 108 €
- **Gardasil 9®** MerckSD Vaccins : automne 2018
HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
- **Prix/injection : 135 €**
- **Cervarix®** - Glaxo - Smith – Kline
HPV 16, 18
AMM : Sept. 2007
Commercialisation : Mars 2008
Remboursement 65% SS :Juil. 2008
Prix/injection : 111€

Schéma vaccinal officiel actuel

- AMM à partir de l'âge de 9 ans
- Remboursement seulement dans le cadre du calendrier vaccinal :
 - Jeunes filles de 11 à 14 ans (population cible)
 - Jeunes filles et femmes de 15 ans à 19 ans révolus (population de rattrapage)
 - 2014 : Patients immunodéprimés (VIH, greffés d'organes, greffés de moëlle) y compris post greffe (Gardasil, Gardasil 9)
 - 2016 : HSH jusqu'à 26 ans (Gardasil, Gardasil 9)

Schéma vaccinal officiel actuel

- Cas général :
 - Gardasil® : 1 injection à 0, 2, 6 mois
 - Cervarix® : 1 injection à 0, 1, 6 mois
- Jeune femmes de 11 à 14 ans :
 - Schéma à 2 injections
 - 2ème injection 6 mois après la première (C= 5 à 13, G=6 à 12)
 - Cervarix® Gardasil® et Gardasil 9 ®

Schéma vaccinal officiel actuel

- Dans tous les cas :
 - Vaccins non interchangeables : une vaccination débutée avec l'un des vaccins doit être terminée avec lui
 - Vaccins pouvant être co-administrés avec d'autres du calendrier vaccinal (non étudié cependant avec grippe saisonnière et ROR)
 - Vaccin à ne pas faire pendant la grossesse mais vraisemblablement inoffensif [Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2017;376:1223–1233](#)

Schéma vaccinal officiel actuel

- Rappels :
 - Avec 10 à 15 ans de recul
 - Suivi des cohortes des patientes vaccinées dans les études pivot pré AMM
 - Protection persistante contre les évènements cliniques à HPV
 - Taux d'AC anti-HPV stables
- > En l'état actuel des choses pas de rappel nécessaire**

Schéma vaccinal officiel actuel

Vaccine xxx (2018) xxx–xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **ELSEVIER**

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study

Rengaswamy Sankaranarayanan^{a,*}, Smita Joshi^b, Richard Muwonge^a, Pulikottil Okkuru Esmy^c, Partha Basu^a, Priya Prabhu^d, Neerja Bhatla^e, Bhagwan M. Nene^f, Janmesh Shaw^g, Usha Rani Reddy Poli^h, Yogesh Vermaⁱ, Eric Zomawia^j, Sharmila Pimple^k, Massimo Tommasino^l, Michael Pawlita^m, Tarik Gheit^l, Tim Waterboer^m, Peter Sehrⁿ, Madhavan Radhakrishna Pillai^d, for the Indian HPV vaccine study group¹

Schéma vaccinal officiel actuel

Background: Human papillomavirus (HPV) vaccination is a major strategy for preventing cervical and other ano-genital cancers. Worldwide HPV vaccination introduction and coverage will be facilitated if a single dose of vaccine is as effective as two or three doses or demonstrates significant protective effect compared to 'no vaccination'.

Methods: In a multi-centre cluster randomized trial of two vs three doses of quadrivalent HPV vaccination (Gardasil™) in India, suspension of the vaccination due to events unrelated to the study led to per protocol and partial vaccination of unmarried 10–18 year old girls leading to four study groups, two by design and two by default. They were followed up for the primary outcomes of immunogenicity in terms of L1 genotype-specific binding antibody titres, neutralising antibody titres, and antibody avidity for the vaccine-targeted HPV types and HPV infections. Analysis was per actual number of vaccine doses received. This study is registered with ISRCTN, number ISRCTN98283094; and with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), number NCT00923702.

Findings: Of the 17,729 vaccinated girls, 4348 (25%) received three doses on days 1, 60, 180 or later, 4979 (28%) received two doses on days 1 and 180 or later, 3452 (19%) received two doses on days 1 and 60, and 4950 (28%) received one dose. One dose recipients demonstrated a robust and sustained immune response against HPV 16 and 18, albeit inferior to that of 3- or 2-doses and the antibody levels were stable over a 4 year period. The frequencies of cumulative incident and persistent HPV 16 and 18 infections up to 7 years of follow-up were similar and uniformly low in all the vaccinated study groups; the frequency of HPV 16 and 18 infections were significantly higher in unvaccinated age-matched control women than among vaccine recipients. The frequency of vaccine non-targeted HPV types was similar in the vaccinated groups but higher in the unvaccinated control women.

Conclusion: Our results indicate that a single dose of quadrivalent HPV vaccine is immunogenic and provides lasting protection against HPV 16 and 18 infections similar to the three- and two-dose vaccine

Vaccination des garçons

- Efficacité chez l'homme démontrée depuis 2011 [Giuliano A et al. N Engl J Med 2011,364:401-11](#)
- HPV oncogènes responsables de $\approx 100\%$ des KC cloacogéniques de l'anus et du rectum
- Épidémie de Kc ORL HPV induits depuis 15 ans : 40% des KC de la tête et du cou en Europe, 66% des Kc de l'amygdale [Abogunrin S et al. BMC Cancer 2014,14:268](#)
- Qu'attend-on pour généraliser ?

Position du HCSP (2016)

En synthèse, les éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV universelle chez les garçons sont les suivants :

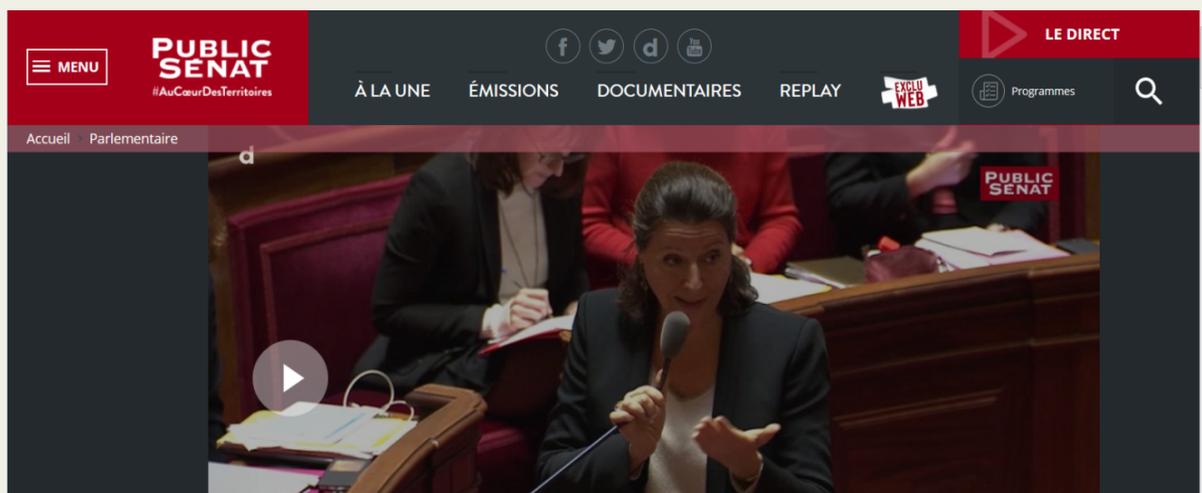
En faveur	En défaveur
<p>Un impact épidémiologique attendu sur les condylomes</p> <p>Un impact épidémiologique attendu sur les lésions précancéreuses et cancéreuses anales</p> <p>Une absence de stratégie de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses anales et les difficultés de leur prise en charge</p> <p>Une protection indirecte des filles non vaccinées par immunité de groupe</p>	<p>L'objectif principal de la vaccination est la prévention des cancers liés à HPV.</p> <p>Le cancer anal est rare notamment chez les hommes (sauf les hommes immunodéprimés et les HSH).</p> <p>L'impact serait probablement faible compte tenu des couvertures vaccinales actuellement observées chez les filles et donc attendues chez les garçons.</p>
<p>L'équité</p> <p>Cela permet aux garçons qui le souhaitent le même accès à une protection individuelle que les filles (équité également sur le plan financier)</p>	<p>L'équité s'apprécie à risque égal ce qui n'est pas le cas pour les cancers liés à HPV (le risque de cancer lié à HPV est beaucoup plus élevé chez les filles que chez les garçons).</p>
<p>La protection des HSH en les vaccinant avant l'infection</p>	<p>Il s'agit d'une stratégie coûteuse.</p> <p>Il n'est pas certain, compte tenu de la couverture vaccinale prévisible, que l'impact soit plus important que celui d'une vaccination des HSH au début de leur activité sexuelle.</p>
<p>Les résultats encourageants des études d'acceptabilité menées aux Etats-Unis</p>	<p>L'acceptabilité y apparaît néanmoins plus faible pour les garçons que pour les filles.</p> <p>Il n'existe pas de données françaises.</p> <p>Une couverture vaccinale élevée chez les garçons est difficilement envisageable dans le contexte français actuel.</p>
<p>Dans un contexte de couverture vaccinale basse chez les filles, la vaccination des garçons apparaît coût-efficace sous réserve d'une couverture vaccinale élevée</p>	<p>Améliorer la couverture vaccinale chez les filles reste davantage coût-efficace.</p>
<p>L'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers notamment de la sphère ORL</p>	<p>L'efficacité n'est pas documentée à ce jour.</p>

Position de l'OMS

Groupes cibles principaux et secondaires: pour la prévention du cancer du col, l'OMS recommande que la vaccination anti-PVH cible principalement les filles de 9 à 14 ans, avant le début de l'activité sexuelle. Les stratégies de vaccination devront se fixer pour premier objectif de parvenir à une forte couverture dans cette population prioritaire.

La vaccination des populations cibles secondaires, notamment des femmes et des filles de ≥ 15 ans et des sujets de sexe masculin, n'est recommandée que si elle est réalisable, financièrement abordable et d'un bon rapport coût/efficacité et si elle ne détourne pas les ressources nécessaires à la vaccination de la population cible principale ou à des programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin.

Vaccination des garçons



VENDREDI 16 NOVEMBRE 2018 À 17:47



La recommandation du vaccin anti-HPV étendue aux garçons dans deux régions

A titre d'expérimentation, la recommandation du vaccin contre le papillomavirus, cause de cancer de l'utérus, est étendue aux garçons en plus des filles. La question a fait l'objet d'un débat au Sénat sur les risques qui seraient liés aux adjuvants des vaccins, démentis par la ministre de la Santé.

Activité chez les patients non naifs

- Protocole CONDYVAC – PHRC National
- Patients de 18 à 60 ans
- Non immunodéprimés
- Fraîchement guéris ou en voie de guérison de leurs condylomes externes
- Gardasil vs placebo
- Patients dédommagés et rémunérés

Merci !