

Infections sexuellement transmissibles Peut-on s'en protéger ? Des IST, des traitements et des vaccins

À la fin des années 80, après l'explosion du sida et les mesures de prévention, le nombre d'infections sexuellement transmissibles (IST) avait chuté drastiquement et la syphilis n'existait pratiquement plus. Et puis progressivement ces maladies sont réapparues et même, leurs épidémies tendent à se répandre. Si la recherche médicale a fait beaucoup d'efforts pour vaincre des pandémies graves, en revanche, elle a produit bien peu de choses nouvelles sur les infections bactériennes et en particulier les IST. C'est plutôt à la faveur de la dynamique actuelle visant à améliorer la prévention contre le VIH et les hépatites que l'on s'intéresse à nouveau à ces infections bactériennes, en ayant quelque peu globalisé le concept sous l'appellation de santé sexuelle. Pour autant, ce ne sont pas des enjeux importants pour l'industrie pharmaceutique, il n'y a rien à gagner même

pas avec un vaccin nouveau. Le seul qui ait réussi une percée dans ce domaine étant le vaccin contre le papillomavirus. Pourtant il existe des pistes. Ainsi, dans des pays plus concernés que le nôtre par la méningite à méningocoque B, on s'est aperçu de l'effet de ce vaccin contre un de ses « cousins », le gonocoque. Surprise ! Alors que la recherche est en panne sur le sujet depuis bien longtemps, voilà une bien intéressante nouvelle. Sauf pour le fabricant de vaccin pour qui le gain potentiel est bien trop faible pour investir. Heureusement la recherche académique peut prendre le relais. Comme tout cela demande quand même quelques explications nous avons demandé au spécialiste du centre de référence sur le méningocoque de nous éclairer sur cette piste maintenant à l'œuvre grâce à une recherche menée par l'ANRS.

D'une pierre deux coups : La piste de prévention vaccinale commune contre le gonocoque et le méningocoque

Par **Muhammed-Kheir Taha, Unité des infections Bactériennes Invasives, Institut Pasteur, Paris, France**

Le méningocoque et le gonocoque sont deux bactéries proches responsables respectivement des infections systémiques sévères et/ou sexuellement transmissibles. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) sont à risque élevé pour contracter ces infections. Des structures communes à ces bactéries peuvent être ciblées par des anticorps protecteurs ouvrant la possibilité de développer des vaccins actifs simultanément contre les deux bactéries.

Rappels cliniques et épidémiologiques :

Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) sont souvent locales et correspondent à des infections sexuellement transmissibles. Elles sévissent dans le monde entier et sont responsables d'une morbidité élevée et de séquelles pouvant conduire à la stérilité. Leur incidence est en augmentation. De plus, des souches multi-résistantes aux antibiotiques actuellement recommandées dans leur traitement sont détectées. Cela fait redouter l'accès du gonocoque au statut de super-germe « superbug » sans traitement antibiotique possible (1).

Neisseria meningitidis (méningocoque) réside habituellement dans la gorge (portage asymptomatique) et se transmet par voie aérienne via des gouttelettes de salive. Il a été décrit récemment que certaines souches du méningocoque étaient capables de s'adapter à la voie génito-urinaire grâce à leur capacité à croître sans oxygène comme le gonocoque. Ces souches sont capables de transmission sexuelle. Le méningocoque semble donc mimer le style de vie du gonocoque (2). Cela entraîne le risque de co-infection et donc l'échange génétique entre ces deux bactéries. Ainsi des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être transférés du gonocoque au méningocoque comme cela a été observé récemment en France (3).

Le méningocoque (mais pas le gonocoque) est entouré d'une capsule de composition polysaccharidique qui détermine son sérotype, mais le gonocoque en est dépourvu. Il y a 12 sérotypes actuellement décrits pour le méningocoque dont 6 (A, B, C, W, Y et X) sont responsables de la grande majorité de la maladie dans le monde.

Les infections invasives méningocoque (IIM) sont dominées par les méningococcémies (la bactérie envahit le sang) et par les méningites (la bactérie envahit le liquide cérébrospinal, LCS). Il s'agit des infections sévères à évolution rapidement mortelles et peuvent aussi laisser des séquelles importantes chez les survivants. Les facteurs de risque pour développer une IIM correspondent à la combinaison de trois types de facteurs : D'abord des facteurs liés aux souches bactériennes, ensuite des facteurs liés à l'hôte et en fin des facteurs externes dont certains sont liés à l'environnement. Parmi les facteurs médicaux de l'hôte, il faut mentionner les greffés des cellules hématopoïétiques, les sujets aspléniques, les déficits immunitaires en complément (héréditaires ou acquis) et le statut VIH+. Chez les personnes infectées par le VIH, un faible nombre de CD4 ou une charge virale élevée ont été associés à un risque accru d'IIM (4). D'autres facteurs de l'hôte sont liés à l'activité sexuelle. Ainsi, les HSH sont à risque pour des IIM en plus des infections génito-urinaires.

Vaccins et vaccinations contre le méningocoque

La capsule du méningocoque constitue une cible vaccinale idéale (une structure abondante et accessible à la surface de la bactérie). C'est à partir des antigènes capsulaires que sont fabriqués les vaccins actuels contre les méningocoques des sérotypes A, C, Y et W. Pour augmenter la capacité des vaccins capsulaires à induire la production des anticorps, l'antigène capsulaire (composé de polymère saccharidique) est associé à une protéine porteuse, vaccins conjugués, qui sont de deux types :

- Les vaccins conjugués monovalents (les vaccins conjugués contre le sérotype C et le vaccin conjugué contre le sérotype A).
- Les vaccins conjugués tétravalents contre les sérotypes A, C, W et Y.

La capsule B est peu immunogène car elle est similaire à un antigène du soi ce qui empêche son utilisation comme vaccin. La première génération des vaccins contre les souches du méningocoque B sont des préparations de

vésicules de membrane externe de la bactérie : (vaccins OMV pour outer membrane vesicle). Des avancées scientifiques majeures ont abouti ensuite à une nouvelle génération de vaccine contre le méningocoque B. Ici ce n'est donc pas la capsule qui est visée par la réponse immune induite par ces vaccins mais des protéines bactériennes sous la capsule et dans la membrane externe de la bactérie. Deux vaccins ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

- Le premier vaccin (4CMenB/Bexsero®) contient essentiellement 4 protéines : Un variant (le variant 1) de la protéine de liaison au facteur H humain (fHbp), un variant de la protéine de liaison à l'héparine chez *Neisseria* (NHBA) et l'adhésine A de *Neisseria* (NadA) ainsi qu'un composant OMV (MeNZB) contenant la protéine PorA P1.4. Ce vaccin a obtenu l'AMM en 2013 (utilisable à partir de l'âge de 2 mois)
- Le deuxième vaccin (vaccin Bivalent LP2086, Trumenba®) contient deux variants d'une même protéine (fHbp). Ce vaccin a obtenu l'AMM en 2017 (utilisable à partir de l'âge de 10 ans).

En France, la stratégie actuelle de vaccination contre le méningocoque est la suivante :

Méningocoque C :

- Vaccination obligatoire à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois
- Un rattrapage 1 dose pour tous les sujets entre 2 ans et 24 ans.

Méningocoques ACWY :

- Vaccination de chez les sujets contacts d'un cas, les autres sujets à risque (voir plus haut) et dans des situations spécifiques (cas groupés et épidémies).
- Si le risque est durable, il faut un rappel tous les 5 ans.

Méningocoque B :

- 4CMenB: Vaccination de chez les sujets à risque et dans des situations spécifiques (cas groupés et épidémies).

La réponse à la vaccination chez les sujets à risque comme les sujets infectés par le VIH est moins optimale que chez les sujets non-infectés. Il est donc nécessaire d'adapter le schéma vaccinal chez ces sujets. A titre d'exemple, aux Etats-Unis, les personnes âgées de 2 ans et plus infectées par le VIH et qui n'ont pas été vaccinées auparavant devraient recevoir une primovaccination de 2 doses de vaccin conjugué MenACWY à 8 semaine d'intervalle. Ensuite, une dose rappel doit être administrée une fois tous les 5 ans (5).

Vaccins et vaccination contre le gonocoque

Actuellement, il n'existe pas de vaccins disponibles contre le gonocoque. Cette bactérie n'est pas capsulée et les protéines à sa surface sont extrêmement diverses et variables entre les différentes souches. Le contrôle de la gonococcie est de plus en plus problématique à cause de la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

La proximité génétique entre le méningocoque et le gonocoque a poussé à chercher les homologues entre les antigènes du vaccin 4CMenB et les antigènes du gonocoque. Cette analyse in silico a permis de montrer que deux antigènes du 4CMenB, fHbp et NHBA, partagent des homologues de l'ordre de 95% au niveau de la composition en acide aminé. Mais cela ne peut pas prédire le niveau de leur expression et leur localisation à la surface du gonocoque (6). Cependant, les anticorps induits par le vaccin 4CMenB sont capables d'interagir avec le gonocoque et en particulier avec l'homologue de la protéine NHBA du vaccin 4CMenB (7). Ces observations ont été confortées par des données de terrain en Nouvelle Zélande. Après l'utilisation d'un vaccin de type OMV contre le méningocoque B (le MeNZB qui fait partie du vaccin 4CMenB), une efficacité estimée contre le gonocoque à 31% a été observée (8).

Des questions restent ouvertes : Est-ce que les anticorps induits par le 4CMenB sont bactéricides contre le gonocoque ? (9). De plus, après l'augmentation des cas d'infections génito-urinaires à méningocoque et à cause de la proximité génétique entre gonocoque et méningocoque, il est crucial de confirmer rigoureusement l'identification bactériennes (méningocoque ou gonocoque) dans ces infections.

Néanmoins, Ces résultats sont encourageants car c'est la première fois qu'un vaccin a montré une protection quelle qu'elle soit contre la gonorrhée.

Références

1. M. Unemo, W. M. Shafer, Clin Microbiol Rev 27, 587 (Jul, 2014).
2. M. K. Taha et al., PLoS One 11, e0154047 (2016).
3. A. E. Deghmane, E. Hong, M. K. Taha, J Antimicrob Chemother 72, 95 (Jan, 2017).
4. L. Miller et al., Ann Intern Med 160, 30 (Jan 7, 2014).
5. J. R. MacNeil, L. G. Rubin, M. Patton, I. R. Ortega-Sanchez, S. W. Martin, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 65, 1189 (Nov 04, 2016).
6. R. Hadad et al., APMIS 120, 750 (Sep, 2012).
7. E. A. Semchenko, A. Tan, R. Borrow, K. L. Seib, Clin Infect Dis, (Dec 14, 2018).
8. H. Petousis-Harris et al., Lancet 390, 1603 (Sep 30, 2017).
9. P. T. Beernink et al., J Infect Dis 219, 1130 (Mar 15, 2019).

L'étude ANRS 174 Doxyvac

Proposée à 720 participants déjà inclus dans l'étude ANRS PRÉVENIR, cette étude a pour objectifs d'évaluer l'impact de 2 traitements préventifs sur le risque de survenue d'infections sexuellement transmissibles (IST) d'origine bactérienne.

Elle vise à évaluer :

- si la prise de doxycycline en prophylaxie post-exposition (PEP) suite à un rapport sexuel à risque (par exemple sans utilisation de préservatif) réduit le risque de survenue de syphilis, infection à chlamydiae, gonorrhée (infection à gonocoque) et infections à mycoplasmes,
- si le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) réduit le risque de survenue de gonorrhée.

Justification de l'étude

Bien que des augmentations des IST aient été signalées avant la mise en œuvre de la PrEP, les IST représentent une préoccupation croissante chez les utilisateurs de la PrEP et un défi majeur en matière de santé publique. En raison de l'absence de vaccins efficaces contre les IST bactériennes, l'utilisation systématique du préservatif demeure la pierre angulaire de la prévention.

La prévention des IST chez les HSH reste un défi et il est peu probable qu'une seule intervention suffise à contrôler la part croissante des IST dans cette population. C'est la raison pour laquelle les investigateurs, dans cette recherche, veulent évaluer une combinaison de stratégies préventives

La doxycycline en prévention

La doxycycline est un antibiotique utilisé pour le traitement de nombreuses infections bactériennes et en particulier les infections à chlamydiae et la syphilis.

Dans le cadre de la phase ouverte de l'essai ANRS IPERGAY il a été montré que la PEP (prophylaxie post-exposition) par la doxycycline pouvait réduire l'apparition des infections à chlamydiae et de la syphilis. Toutefois le suivi des participants dans cette étude était limité à quelques mois et l'impact de cette prophylaxie sur le risque de résistance aux antibiotiques des germes responsables des IST n'a pas pu être évalué de façon satisfaisante. Cette prophylaxie n'est donc pas recommandée aujourd'hui et fait l'objet dans cette recherche d'une nouvelle évaluation plus complète sur un plus grand nombre de participants suivis plus longtemps avec une évaluation complète de la résistance aux antibiotiques.

La vaccination contre le gonocoque

Des études épidémiologiques en Nouvelle-Zélande et au Canada en particulier ont suggéré que les personnes vaccinées contre le méningocoque B auraient un risque réduit d'infection à gonocoque.

En raison de l'absence actuelle de vaccination contre le gonocoque et parce qu'il y a une très forte proximité génétique entre les gonocoques (*Neisseria gonorrhoeae*) et les méningocoques (*Neisseria meningitidis*), il nous semble intéressant d'évaluer dans cette recherche l'efficacité d'un vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) pour prévenir les infections à gonocoques.

Objectifs de l'étude

Cette étude, qui est en train de démarrer et qui se terminera avec la fin de l'étude Prévenir au deuxième trimestre de 2022, est prévue pour répondre aux questions suivantes :

- Démontrer que la prophylaxie post-exposition (PEP) avec la doxycycline réduit la survenue d'un premier épisode de syphilis ou d'infection par *Chlamydia trachomatis*.
- Démontrer que la vaccination contre le méningocoque B réduit la survenue d'un premier épisode d'infection par *Neisseria gonorrhoeae*

D'autre part elle devrait aussi apporter des informations nouvelles à partir de ses objectifs secondaires, entre autres :

- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue d'un premier épisode des ISTs bactériennes suivantes : syphilis, chlamydiae, gonorrhée et *Mycoplasma genitalium*
- Démontrer que la prophylaxie post exposition avec la doxycycline réduit la survenue de tous les épisodes cumulés des IST bactériennes suivantes : syphilis, chlamydia, gonorrhée et *Mycoplasma genitalium*.
- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue d'un nouvel épisode de gonorrhée anale ou urinaire.
- Évaluer la prévalence et l'incidence du portage de méningocoque au niveau pharyngé, anal et urinaire.
- Évaluer la tolérance de la doxycycline.
- Évaluer la résistance aux antibiotiques des souches de *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*, en particulier à la doxycycline, aux macrolides et aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3ème génération pour *Neisseria gonorrhoeae*.
- Démontrer que le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) diminue la survenue d'épisodes cumulés de gonorrhée.
- Démontrer que le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) diminue la survenue d'un premier épisode de gonorrhée aux sites anaux et urinaires.
- Évaluer l'activité bactéricide du sérum contre le méningocoque B et les gonocoques au cours du temps chez les participants vaccinés.
- Évaluer la tolérance du vaccin contre le méningocoque B.
- Évaluer l'impact de la vaccination et de la prophylaxie des IST par doxycycline sur le portage de méningocoque au niveau pharyngé, anal et urinaire.
- Évaluer l'impact de chaque stratégie de prophylaxie des IST (vaccin ou PEP) sur le comportement sexuel (utilisation de préservatifs pour les rapports anaux, nombre de partenaires sexuels, nombre d'actes sexuels).
- Estimer l'impact de chaque stratégie de prophylaxie des IST sur l'incidence du VIH.

Retrouvez le texte en intégralité avec les références sur www.reactup.fr

COMMENTAIRE DE LA RÉDACTION

Il y a si peu de gens qui s'intéressent à améliorer la prévention des infections sexuellement transmissibles autrement qu'en proposant le préservatif qui ne protège pas de tout qu'il nous faut saluer cette initiative et en profiter pour expliquer ces recherches au plus grand nombre. Certes, il est difficile de prévoir quel sera le résultat de cette étude, encore moins quelles pourraient être les recommandations qui en découleront mais il nous faut une fois de plus remarquer que c'est le monde du sida qui tire en avant les recherches. Rendez-vous en 2022 pour les résultats.

C'est quoi les risques, comment s'en protéger ? reactup.fr



REACTUP
N°1 métro spécial : les
Des basses, l'osp, Hep
1^{er} juillet : au labo son

VIH TEST
LES
LES
LES
LES
LES

COULÈRE=ACTION