



# Diagnostic des IST par PCR multiplexes ou POC : où en est on ?

**Cécile Bébéar**

Centre National de Référence des IST bactériennes  
Laboratoire de Bactériologie, CHU de Bordeaux  
USC EA 3671, IHMC, Université de Bordeaux



université  
de **BORDEAUX**

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



RICA I

## Cécile Bébéar, Bordeaux

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

© RICA I 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA I 2021 Tous droits réservés.

# Epidémiologie des IST dans le monde

**OMS 2016 : 376 millions nouveaux cas d'IST curables, adultes 15-49 ans**

- **Chlamydia** 127 millions
- **N. gonorrhoeae** 87 millions
- **Syphilis** 6 millions
- **Trichomonas vaginalis** 156 millions
- Plus d'un million d'IST acquises chaque jour

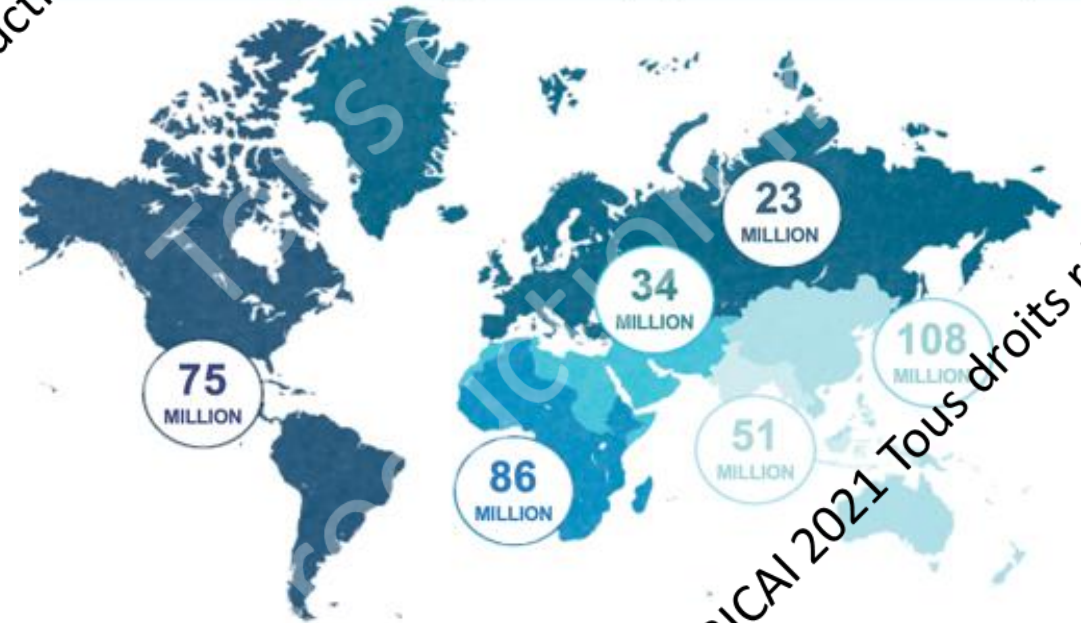
- IST en augmentation : **Mycoplasma genitalium**

👉 Améliorer leur diagnostic : **nouveaux outils**

👉 **Résistance aux antibiotiques** pour le gonocoque et *M. genitalium*

→ impact sur leur traitement et leur contrôle

**WHO 2016 Estimates: adults 15 to 49**  
**376 million new cases of curable STI**  
Curable STI (Chlamydia, gonorrhoea, syphilis and trichomoniasis)



Rowley J et al Bull World Health Organ 2019



# Highlights of the CDC's 2019 antibiotic resistance threat report



U.S. Department of  
Health and Human Services  
Centers for Disease  
Control and Prevention

Highlights of the CDC's 2019 antibiotic resistance threats report

👉 **4 categories of 21 AMR bacteria and fungi based on level of concern on human health:**

- **Urgent threats:** 5 microbes including drug-resistant *N. gonorrhoeae*
- **Serious threats**
- **Concerning threats**
- **Watch list:** 3 microbes including drug-resistant *M. genitalium*

# Road map to advance POC testing for the control and prevention of STIs, WHO, ECDC



## Point-Of-Care Diagnostic Tests (POCTs) for Sexually Transmitted Infections (STIs)

### Background and rationale

A major barrier to sexually transmitted infections (STIs) control and prevention is the unavailability of reliable, low-cost, point-of-care tests (POCTs) which allow diagnosis and treatment in a single visit. POCTs can be used by professional and lay health workers. POCTs also offer the potential for improved STI surveillance.

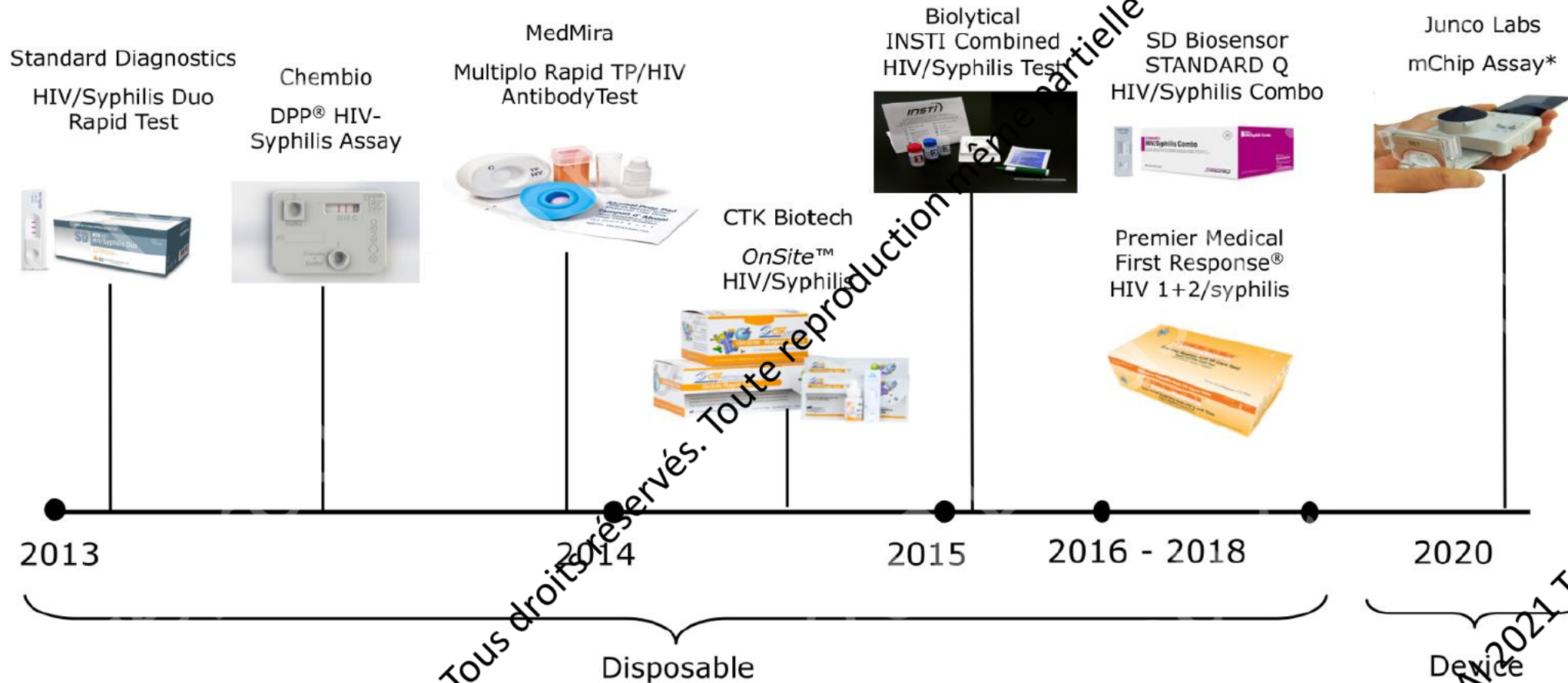
Since the "Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative" was housed in WHO 15 years ago, some progress has been made towards developing rapid diagnostic tests (RDTs) for syphilis.

**Over 90% of the global burden of STIs occurs in low- and middle-income countries where there is limited or no access to appropriate diagnostics.**

— **"The way forward": Quick, accurate tests to diagnose sexually transmitted infections**  
Access the special supplement to the journal *Sexually Transmitted Infections* - December 2017



# POC HIV/Syphilis Tests – Available and Pipeline\*



\*Estimated as of June 2019 - timeline may change

--- No market launch date set by company

Landscape for HIV/syphilis POCT. TP, *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*.

# Test d'Amplification des Acides Nucléiques TAANs (1)

- ✓ Rapide
- ✓ Haut débit, cadence
- ✓ Sensible, spécifique
- ✓ Multiplexage
- ✓ Echantillonnage simple  
(autoprélèvement, non viable)

- ▼ Labo: centralisé, pas de POC
- ▼ Validé sur génital et pas tjrs extragénital (anus et gorge)
- ▼ Antibiorésistance ?



**Diagnostic**

**Evite sur-traitement  
Patient asymptomatique**

**Equipement  
Compétence**

# TAAN multiplexes IST (1)

- **Cibles**

- Double cible *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae*
- Tests additionnels pour *M. genitalium* et/ou *T. vaginalis*
- Très sensibles and spécifiques
- Marqués CE

- **Méthodes**

- qPCR; transcription mediated amplification; strand displacement amplification
- Détection sensible : fluorescence, chemiluminescence
- Tests groupés ou accès continu
- Cadence de 1 à >200 échantillons par run; en 90 min à 6h
- Plateformes de moyen à haut débit : Hologic, Roche, Abbott, BD, Cepheid





**Roche 4800**



**Cepheid GenXpert**



**Abbott m2000**



**Panther Hologic**



**BD Viper**



**Roche 6800**



**Abbott Alinity**

# Checkpoint Paris, screening ST/NG



Réception



Consultation



Auto-prélèvements  
3 sites (urine / gorge / anus)



Plateforme  
GeneXpert (Cepheid)



Résultats par  
SMS, 90 min



Prescription  
antibiotique ciblée

Infection	% de positifs	% Traitement
Chlamydia	7,9%	83,7%
Gonocoque	10%	91,8%

# TAAN multiplexes IST (2)

- **Nombreux tests de TAANs multiplexes** (Seegene, Pacace, Fast Track, Progeny, Viasure,...)
  - Différents panels marqués CE : IST, ulcération génitale, vaginose bactérienne, etc...
  - IST, 4 “vrais” agents d’IST : *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae*/*M. genitalium*/*T. vaginalis*
  - + *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *C. trachomatis* genovar L (LGV) + virus (herpes HSV 1/2, CMV, VZV)
  - + microorganismes inclus dans le microbiome génital : *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*

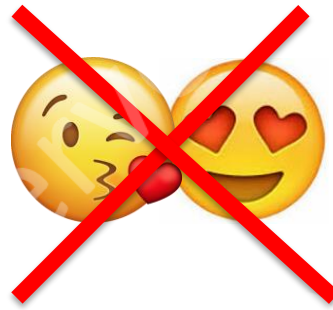


# TANs multiplexes IST (3)

- **Mais ...**

- **Peu de publications**
- **Spécificité et/ou sensibilité sous-optimales car :**
  - ✓ Auto-prélèvements ?
  - ✓ Trop de multiplexage peut entraîner une diminution de sensibilité pour les vrais pathogènes
- **Détection = Causalité ?**
- **Que faire des microorganismes inclus dans le microbiome génital ?**
  - ✓ *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*

# *M. hominis* et *Ureaplasma spp.*



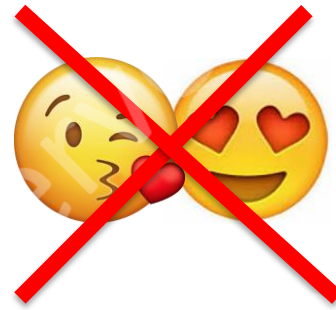
- **Commensaux du tractus urogénital**

- Plus fréquents chez la femme : *Ureaplasma spp.* (30%-50%) >> *M. hominis* (<10%)
- Variable en fonction de l'âge, l'activité sexuelle, race, grossesse, niveau socio-économique

- **Pathogènes opportunistes**

- Défi d'interpréter leur présence dans le tractus génital
- *U. urealyticum* : petite proportion d'UNG masculine (charge élevée)
- Eradication pas tjrs associée à la disparition des symptômes

# *M. hominis* et *Ureaplasma* spp.



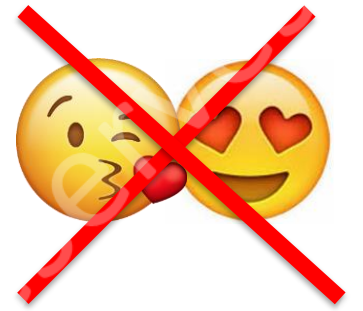
- **Conséquences d'un traitement antibiotique inutile**

- Effets secondaires, coûts
- Antibiorésistance chez *M. hominis* et *Ureaplasma* spp.
- Pression de sélection antibiotique sur le microbiote et les “vrais” agents d'IST
  - ✓ Antibiorésistance *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium*

- **Pas des agents d'IST**

- Dépistage en routine des femmes et hommes avec ou sans symptômes non recommandé

# *Gardnerella vaginalis*



- **Fréquent, pas un "vrai" agent pathogène d'IST**
- **Associé à la vaginose bactérienne**
- **Association significative entre vaginose et acquisition d'IST**
- **Le traitement de la vaginose asymptomatique n'est pas recommandé**
  - Le traitement de la vaginose asymptomatique n'a pas réduit l'incidence de la gonorrhée et/ou de chlamydia (Schwebke et al, Clin Infect Dis 2016).

# POC IST



- **Quels tests ? Quelles performances ?**

- **Tests antigéniques CT/NG : faible sensibilité comparée aux TAAN**

- **POC tests en développement**

- ✓ Combinent TAAN avec des plateformes microfluidiques et issues de la nanotechnologie

- ✓ Détection électrochimique: lo Diagnostic system for CT/NG, binxhealth

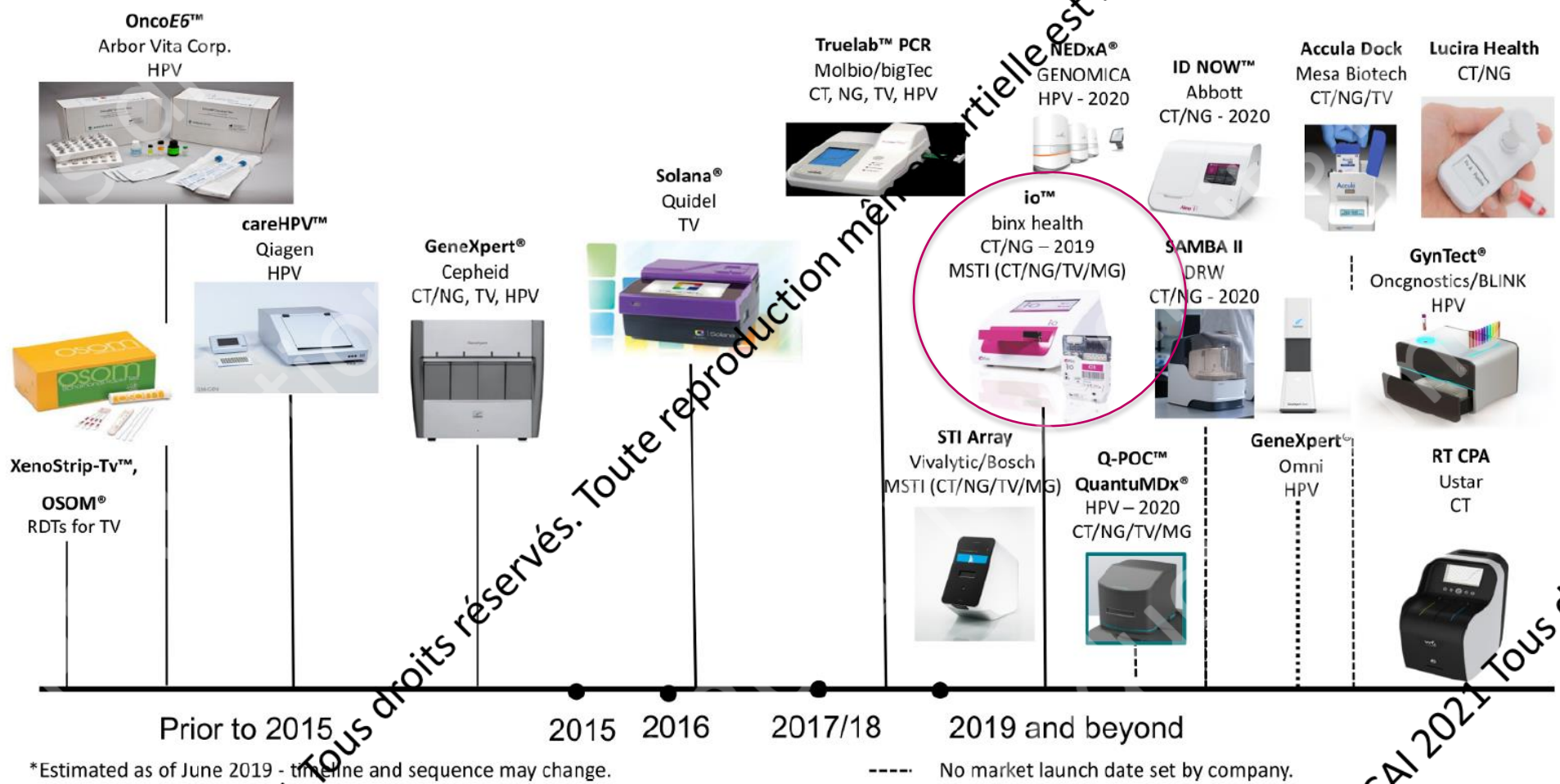
- ✓ Dispositif de PCR en temps réel à usage unique pour CT/NG/TV (lecture colorimétrique) :  
Visby Medical Sexual Health Test

- **Perspectives futures** : commercialisation de tests POC diagnostic/résistance et implémentation en pratique clinique



Tous droits réservés. Toute reproduction non autorisée est interdite.

# POC STI Tests: Available and Pipeline\*



Tous droits réservés.

**Figure 3** Landscape for NG, CT, TV and HPV point-of-care testing. CT, *Chlamydia trachomatis*; HPV, human papillomavirus; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; TV, *Trichomonas vaginalis*; MSTI, multi-STI; CPA, cross priming amplification; .

# POC IST : io® binx Health CT/NG CT



- **2445 adults for STI screening or diagnosis:**
  - Vaginal swabs from 1523 women
  - Urine from 922 men
- **POC assay compared to 3 commonly used commercial molecular assays**
- **Chlamydia performance:** sensitivity 94.4% and specificity 99.1%
- **Gonorrhea performance:** sensitivity 98.3% and specificity 99.9%
- **FDA-cleared, CE-IVD, single-use, rapid (<30 min)**

Van der Pol et al, JAMA network Open, 2020

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# POC IST : Visby Medical Sexual Health Test



Visby Medical Sexual Health Test

- **1532 women (14-80 yo) from 10 US clinical sites:**
  - **Self-collected vaginal swabs**
- **POC assay compared to clinician-collected vaginal swabs tested with Hologic or BD assays for CT/NG/TV**
- **Chlamydia performance:** sensitivity 97.6% and specificity 98.3%
- **Gonorrhoea performance:** sensitivity 97.4% and specificity 99.4%
- **TV performance:** sensitivity 99.2% and specificity 96.9%
- **FDA-approved**, single-use, rapid (<30 min)

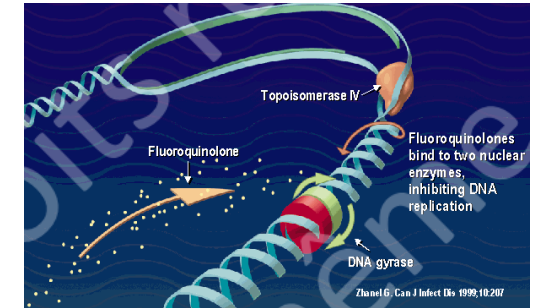
# Détection rapide de l'antibiorésistance



- **Test rapide (POC AMR) pour obtenir la détection du pathogène IST et de sa sensibilité aux antibiotiques**
- **Test POC AMR**
  - Prévenir/Diminuer l'émergence de la résistance
  - Diminuer la prescription d'antibiotiques inutiles
  - Augmenter le traitement adapté avec des antibiotiques efficaces
  - Prévenir la transmission
- ***N. gonorrhoeae* et *M. genitalium***
  - Tests moléculaires commercialisés, CE-IVD
  - *N. gonorrhoeae* : fluoroquinolones (ciprofloxacine)
  - *M. genitalium* : macrolides (6 tests commercialisés CE-IVD), fluoroquinolones à venir
  - Evaluation des performances cliniques et publications en augmentation

# Gonocoque : détection moléculaire RFQ

- **ResistancePlus GC, Speedx**
  - Détection ADN NG, 2 cibles (*opA* et *porA*)
  - Détection mutations GyrA Ser91Phe
  - PCR en temps reel, CE-IVD

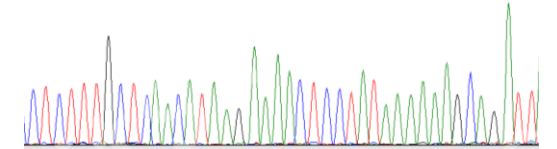


- **Evaluation CNR IST, Saint Louis**
  - 250 échantillons cliniques NG-positif
  - 86% échantillons amplifiés pour les 3 cibles
  - Prévalence de la RFQ : 40% en France métropolitaine (Enquête NGON 2017)



# Détection des mutations associées à la résistance aux macrolides chez *M. genitalium*

- **Amplification et séquençage de l'ARNr 23S**
  - Fastidieux, pas adapté à la routine
- **Méthodes maison publiées**
  - **Ex : FRET real-time PCR** (Touati *et al.* J. Clin. Microbiol. 2014)
- **Kits commerciaux : détection de MG et de 4-6 mutations**
  - ResistancePlus™ MG kit (Speedx, Australia) : multiplex real-time PCR
  - S-DiaMGRes kit (Diagenode, Belgium)
  - Real accurate TVMG<sup>RES</sup> (Pathofinder)
  - Allplex™ MG&AziR assay (Seegene)
  - Macrolide-R/MG ELITE MGB® kit (Elitech)
  - ResistancePlus® MG Flexible for the GeneXpert (Speedx-Cepheid)



# Conclusion

- **TAAN** : très utiles pour le dépistage des IST symptomatiques ou non
- **TAAN multiplexes** : vrais pathogènes IST et microorganismes du microbiome urogénital
- **Antibiorésistance de *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium***
  - Tests commerciaux rapides pour un **traitement séquentiel guidé par la résistance**
  - Programmes de contrôle de qualité externes nécessaires
- **Besoin de TAAN** de type “POC” fiables, peu coûteux, adaptés à une approche “hors les murs”



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# La Lettre de l'Infectiologie

**N° 6**  
décembre 2021

## Le point de vue du bactériologiste

*BARRAUD Olivier*

Contrairement à la virologie qui très tôt a fait appel aux techniques de biologie moléculaire, la bactériologie est pendant longtemps restée cantonnée à la culture dite conventionnelle réalisée à l'aide de milieux de culture et de boîtes de Petri. Depuis plus d'une dizaine d'années, des PCR en temps réel ont vu le jour ...

**LIRE LA SUITE**

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

DOSSIER  
Outils de diagnostic  
rapides et innovants

# Techniques rapides et innovantes de dépistage des infections sexuellement transmissibles non virales

*Rapid and innovative technologies for the screening  
of non-viral sexually transmitted pathogens*

T. Poncin\*, B. Berçot\*



T. Poncin

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Remerciements



- Hôpital St Louis et Université Paris VII, B. Berçot, T. Noncin



- Hôpital Cochin, N. Dupin



- CHU de Bordeaux et Université de Bordeaux, C. Bébéar, S. Pereyre, O. Peuchant, C. Cazanave



<https://www.cnr-ist.fr/>