



**CNR**  
des IST bactériennes

@charles\_cazanav



# Impact du microbiote génital dans la prise en charge des IST

**Charles Cazanave**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Bordeaux

Centre National de Référence des IST bactériennes – CHU Bordeaux

EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – Univ. Bordeaux

© RICA1 2021 Tous droits réservés

Juillet 2021,  
Pyla-sur-Mer

# JNI

## 23<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

### Bordeaux et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022  
au vendredi 17 juin 2022

Journée Nationale de Formation  
des Paramédicaux en Infectiologie  
jeudi 16 juin 2022



Présidents du Congrès  
Didier MALVY  
Didier NEAU

Président du Comité  
Régional d'Organisation  
Charles CAZANAVE

Comité d'Organisation de  
la Journée Nationale de Formation  
des Paramédicaux en Infectiologie



PR GENEVIÈVE  
HÉRY ARNAUD

# CES MICROBES QUI NOUS VEULENT DU BIEN

Une bactériologue explore  
notre univers microbien

La collection du  
docteur PHILIPPE CHARLIER

## DITES 33

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS

### des IST

Gonocoque

ote génital & IST ?



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

## Ce que l'on sait


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

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Microbiote vaginal & VIH



**Microbiote vaginal** à l'état d'équilibre beaucoup moins diversifié que le microbiote intestinal

- Place prépondérante des lactobacilles, bacilles de Döderlein (pH bas)
- Score de Nugent > 6 → **dysbiose vaginale** (DV)
- En cas de DV :  des anaérobies dont *Gardnerella vaginalis* & *Lactobacillus iners*
- **DV ≠ IST**

## - DV et disparités ethniques

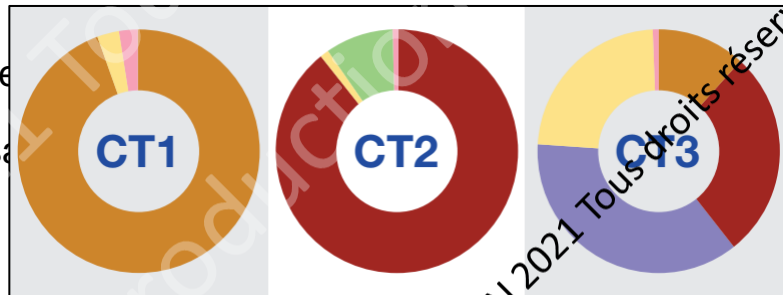
- ♀ caucasiennes des EU : microbiote composé à plus
- VS ♀ d'Afrique sub-sahariennes : 37% de lactobacilles

## - 4 microbiotes ≠ ou cervicotypes (CT) des ♀ d'Afrique sub-saharienne

- **CT 1** : *Lactobacillus crispatus*
- **CT 2** : *Lactobacillus iners*
- **CT3** : *G. vaginalis*
- **CT4** : plus divers avec notamment *Prevotella* spp.

Composition des cervicotypes :

-  *L. crispatus*<sup>E</sup>
-  *L. iners*<sup>E</sup>
-  *G. vaginalis*<sup>E</sup>
-  *L. jensenii*<sup>E</sup>
-  *L. gasseri*<sup>E</sup>
-  Autres



Impact du CT sur la transmission du VIH ?

# Microbiote vaginal & VIH (2)

## Pourquoi des études en Afrique sub-saharienne ?

- . Transmission du VIH > chez jeunes ♀
- . Score de Nugent > 4 : associé à une  $\square$  > 50 % du risque d'infection VIH
- . DB à l'origine de ~ 20 % des contaminations hétérosexuelles du VIH

## - Etude prospective « FRESH » chez 236 ♀ d'Afrique sub-sahariennes (suivi médian de ~ 1 an)

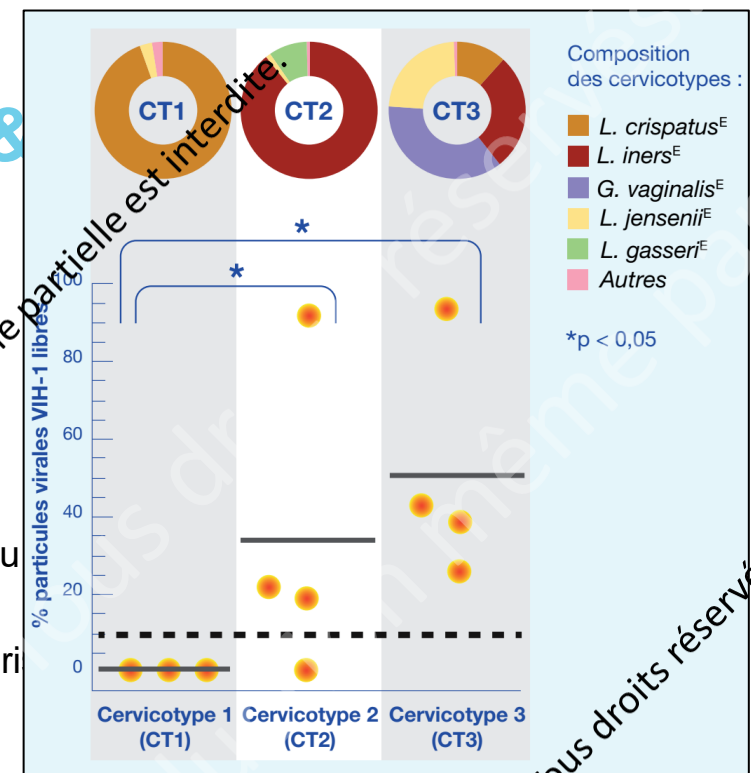
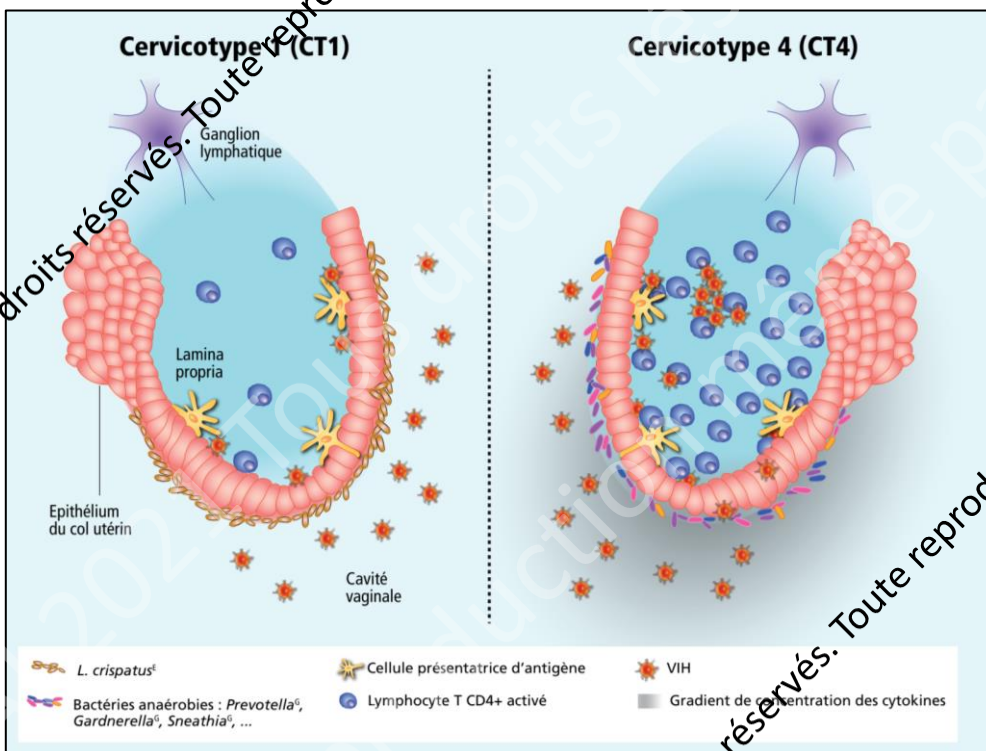
- . **CT1** : 0 infection
  - . **CT2** : 9 contaminations
  - . **CT3** : 10 contaminations
  - . **CT4** : 12 contaminations
- } ≠ stat. sign. entre ces 2 CT et le CT1

## - Etude taxonomique

- . **Lactobacilles** (excepté *L. iners*) > chez les ♀ non infectées
- . *Prevotella*, *Veillonella*, *Mycoplasma* et *Sneathia* : associés à infection par le VIH

## - Faible diversité du MV associée à $\searrow$ du risque d'infection par le VIH

CT impacte le risque d'infection par le VIH



• **CT4** : cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-8)

→ Recrutement des lymphocytes T CD4+

- DV chez ♀ VIH+ CV VIH+ vaginale et le risque de transmission à l'♂

**CT favorise infection par le VIH via des phénomènes inflammatoires locaux**

Nunn KL *et al.* MBio. 2015  
 Anahtar MN *et al.* Immunity. 2015  
 Borgdorff H *et al.* ISME J. 2014  
 La Revue des Microbiotes n°14 2019



## Microb

# Can Vaginal Microbiota Impact Efficacy of Tenofovir Based Topical PrEP?

	Lactobacillus dominant		non- Lactobacillus dominant	
	Tenofovir	Placebo	Tenofovir	Placebo
# HIV-1 infections	9	22	14	17
HIV-1 incidence per 100 person-years	2.7	6.9	6.4	7.8
HIV-1 protection effectiveness	61%		18%	
95% CI, P-value	(11, 84), p=0.013		(-77, 63), p=0.644	

### Impact du MV sur les antirétroviraux (AAR)

- . PrEP (prophylaxie pré-exposition)
- . Actuellement des INTI : le plus sûr
- . PrEP locale (TDF en gel vaginal)

### - Pourquoi échec de la PrEP locale ? Et

- . 2 MV distincts : *Lactobacillus* (5)

### . Gel non efficace en cas de DV

- Efficacité en cas de prédominance de *Lactobacillus* : 61 % (p = 0,01)
- Efficacité en cas de prédominance de non-*Lactobacillus* : 18 % (p = 0,64)

- . **Explication** : *G. vaginalis* et autres anaérobies à l'origine d'une dégradation du TDF

### - Succès de la PrEP orale en cas de DV ? Etude PARTNERS PrEP, TDF ou TDF/FTC, 1 470

- . **DV** : 24 % (score du Nugent 7-10)

→ Pas de  de l'efficacité d'une PrEP orale chez des ♀ d'Afrique de l'Est avec une DV

PrEP locale affectée par la DV à la différence de la PrEP orale





Microbiote vaginal et VIH, mais quid du microbiote du gland ?

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# La circoncision protège de l'acquisition du VIH

## 3 essais contrôlés randomisés le démontrent

Open access, freely available online PLOS MEDICINE

### Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial

Bertran Auvert<sup>1,2,3,4\*</sup>, Dirk Taljaard<sup>5</sup>, Emmanuel Lagarde<sup>2,4</sup>, Joëlle Sobngwi-Tambekou<sup>2</sup>, Rémi Sitta<sup>2,4</sup>, Adrian Puren<sup>6</sup>

1 Hôpital Ambroise-Paré, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris, Boulogne, France, 2 INSERM U 687, Saint-Maurice, France, 3 University Versailles Saint-Quentin, Versailles, France, 4 IFR 69, Villejuif, France, 5 Progressus, Johannesburg, South Africa, 6 National Institute for Communicable Disease, Johannesburg, South Africa

### Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial

Ronald H Gray, Godfrey Kigozi, David Serwadda, Frederick Makumbi, Stephen Mooya, Fred Nalugoda, Noah Kiwanuka, Lawrence H Moulton, Mohammad A Chaudhary, Michael Z Chen, Nelson K Sewankambo, Fred V Buswire-Mangen, Melanie C Bacon, Carolyn F M Williams, Pius Opendi, Steven J Reynolds, Oliver Laeyendecker, Thomas C Quinn, Maria J Wawer

### Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial

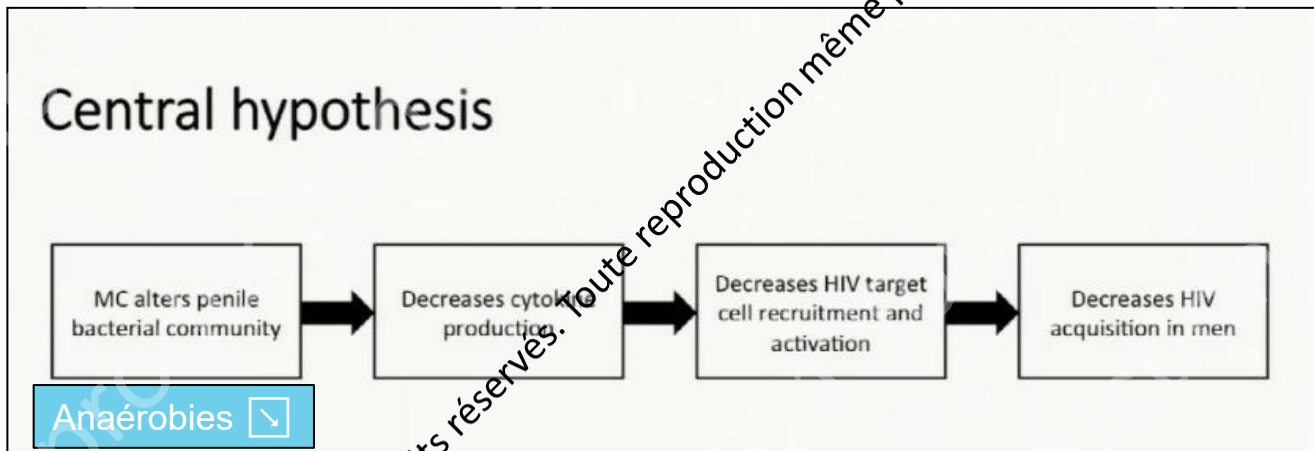
Robert C Bailey, Stephen Moses, Colette M Parker, Kawango Agot, Ian Maclean, John N Krieger, Carolyn F M Williams, Richard T Campbell, Jeckoniah O Ndinya-Achola

50-60 % de réduction


© RICA1 2021 Tous droits réservés

# Pourquoi la circoncision l'acquisition du VIH ?

## Hypothèses physiopathologiques



### Penile Anaerobic Dysbiosis as a Risk Factor for HIV Infection

Cindy M. Liu,<sup>a,b</sup> Jessica L. Prodger,<sup>c,d</sup> Aaron A. R. Tobian,<sup>d,e,f</sup> Alison G. Abraham,<sup>d,g</sup> Godfrey Kigozi,<sup>f</sup>  Bruce A. Hungate,<sup>h</sup> Maliha Aziz,<sup>a,b</sup> Fred Nalugoda,<sup>f</sup> Sanjeev Sariya,<sup>b</sup> David Serwadda,<sup>f</sup> Rupert Kaul,<sup>i</sup> Ronald H. Gray,<sup>d,f</sup> Lance B. Price<sup>a,b</sup>

Zozaya M *et al.* Microbiome. 2016  
Price LB *et al.* PLoS One. 2010

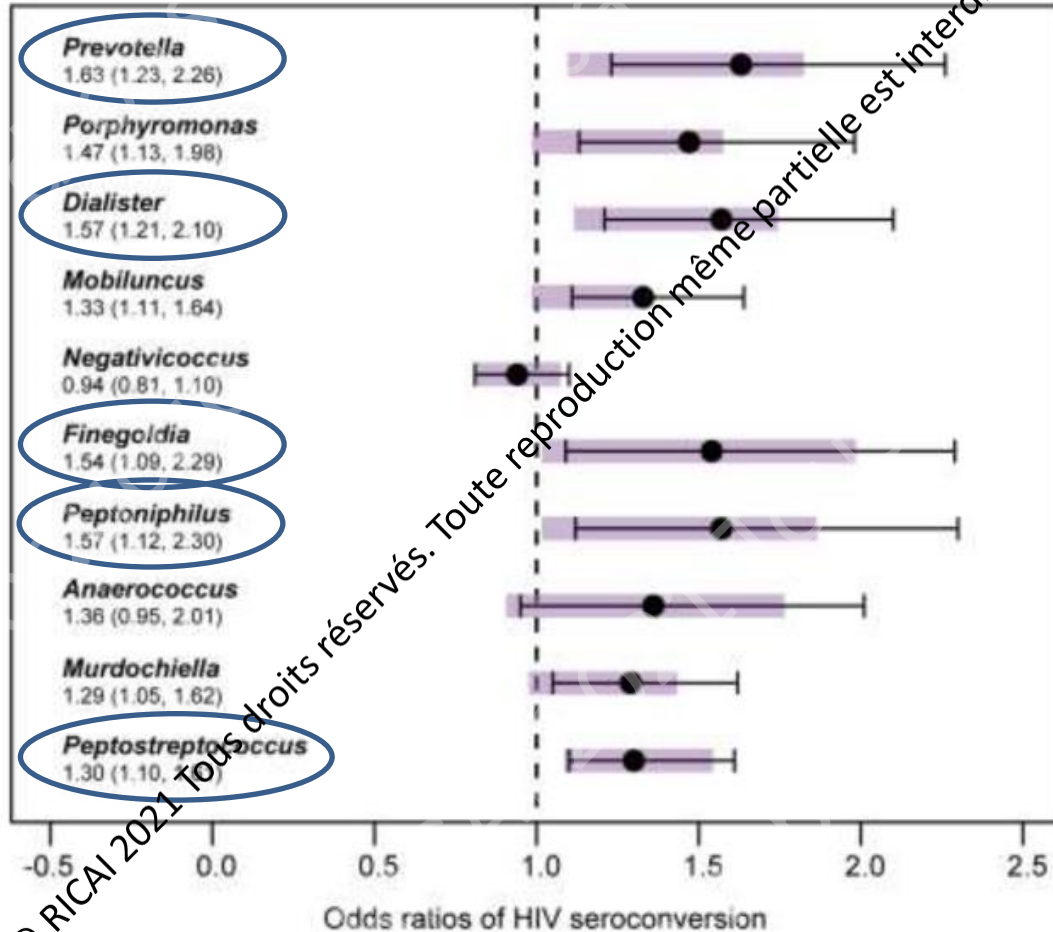
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Pourquoi

# VIH ? (2)



Mé  
- E  
- 1  
sui  
- A  
- A

Ré  
- 4  
(P)  
- A  
- M

du

énis

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



# Microbiote vaginal & risque d'IST

## - DV et IST bactériennes

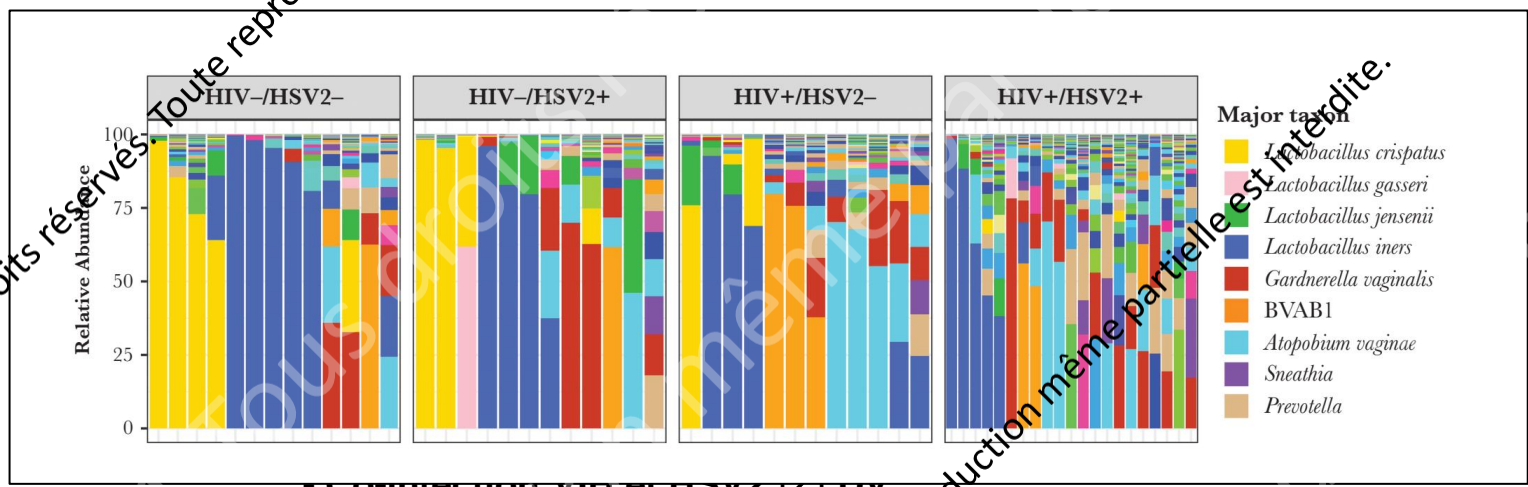
- . Chez ♀ à haut r
- Recherche de

## - DV et IST parasitaire

- . *T. vaginalis* ass
- . Tv interagit ave
- . Infection chroni



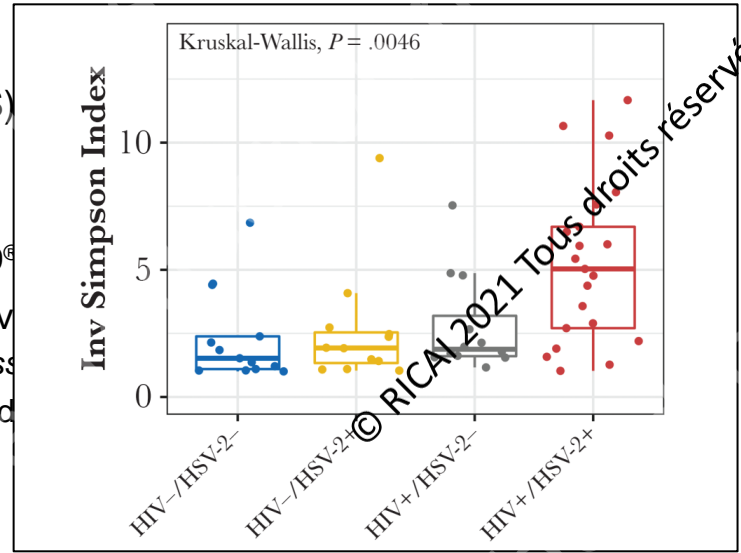
,8, IC 95 % : 1,3-11,6)



— Co-infection VIH et HSV2 □ DV

### . HPV

- 300 millions de personnes dans le monde (OMS)
- 2 gros problèmes
  - . Persistance (☑ si VIH+ tabac...)
  - . Pouvoir oncogène (génotypes 16, 18, 33..., Gardasil 9<sup>®</sup>)
- DV ☑ persistance HPV & risque de cancer cervix
  - . Elimination HPV > chez ♀ avec MV dominé par *L. gasseri*
  - . Gravité des lésions du col > chez ♀ avec plus grande diversité



DV & agents IST font « bon ménage »

# Microbiote vaginal & risque d'IGH

## Recommandations pour la pratique clinique

### Les infections génitales hautes Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique (texte court)

Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français en collaboration avec la Société de pathologie infectieuse de langue française

DV  l'efficacité du « verrou cervical »  
DV  le risque d'IGH

D. CASTAN (gynécologue, infectiologue, CHU Ajaccio), A. FRIEL (méthodologiste, gynécologue-obstétricien, CHU, Poitiers)

#### Experts du groupe de travail

B. DE BARBEYRAC (microbiologiste, CHU, Bordeaux), C. CAZANAVE (infectiologue, CHU, Bordeaux), A. CHARVÉRIAT (gynécologue-obstétricien, CHU, Poitiers), K. FAURE (infectiologue, CHU, Lille), S. GRANDCOLIN (médecin généraliste, Poitiers), R. VERDON (infectiologue, CHU, Caen)



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

**Ce qu'il faut mieux connaître**

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

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



# « Traitement »

## - TTT DV

- . **Prévention +++** : éviter de trop agresser, savoir respecter « sa flore vaginale » !
  - Toilette et savon adaptés (pH neutre ou alcalin)
- . TTT local : ovules de métronidazole
- . TTT systémique : « anti-anaérobies »
  - Métronidazole 500 mg X 2, 7 j
  - Secnidazole 2 g DU
- . **Problème** : récurrences fréquentes !
  - Rôle biofilm ?
  - Phages ?

## - TTT DV et risque IST

### . VIH : non démontré

- Large essai clinique chez 12 000 ♀ en Ouganda : pas de bénéfice du métronidazole
- Pourquoi ? Propension du métronidazole à sélectionner le fameux *L. jiners*

# « Traitement »

## Place des probiotiques ?

- . Etudes démontrant que la prise de probiotiques facilite l'élimination HPV chez les ♀ avec DV
- . Méta-analyse récente sur l'intérêt des probiotiques dans le TTT et la prévention de la DV



DOI: 10.1111/1471-0528.15870  
www.bjog.org

Probiotics

### Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs

JHHM van de Wijgert,<sup>a,b</sup> MC Hoogmoed<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, Liverpool, UK <sup>b</sup> Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands  
Correspondence: Professor JHHM van de Wijgert, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Stratenum Huisje nr STR 6.131, PO Box 85 500, 3508 GA Utrecht, the Netherlands.

**Conclusions** Availability of vaginal probiotics for vaginal health indications will likely decline in 2020 because of regulatory changes. We urge the field to invest in clinical evidence-based product development and to conduct future trials more rigorously.



**Tweetable abstract** Lactobacilli-containing vaginal probiotics hold promise for bacterial vaginosis cure and prevention, but not for vulvovaginal candidiasis.

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



## Conclusions

### - Impact des microbiotes génitaux sur l'acquisition des IST assez clair

. Même si, modification du microbiote, cause ou conséquence de l'IST ?...

### - Dysbiose génitale clairement à l'origine de l'infection VIH

. Existence aussi de perturbations du microbiote digestif chez les PVVIH (même chez les HSH séronégatifs) pouvant participer au phénomène d'inflammation chronique (« inflamm'aging »)

- Si la circoncision  le risque d'infection VIH, le TTT de la DV ne  pas significativement le risque...

### - Beaucoup de questions encore en suspens