

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : INSERM
NOM DE L'EQUIPE : IPLEPS
DIRECTEUR DE THESE : PR KARINE LACOMBE
ADRESSE : 27, RUE DE CHALIGNY 75012 PARIS

TITRE DE LA THESE : Amélioration du diagnostic des infections sexuellement transmissibles : de l'épidémiologie aux nouvelles techniques diagnostiques

CO-ENCADRANT EVENTUEL : DR LAURE SURGERS
EQUIPE DU CO-ENCADRANT : IPLESP
LABORATOIRE : INSERM

PRESENTATION DU SUJET

TITRE DE LA THESE : Amélioration du diagnostic des infections sexuellement transmissibles : de l'épidémiologie aux nouvelles techniques diagnostiques

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

I. Contexte

Les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) sont devenues un problème majeur de santé publique au niveau mondial et figurent parmi les infections les plus courantes. Dans le monde, nous comptons plus de 1 million de personnes qui contractent une IST par jour. Chaque année, plus de 400 millions de ces infections sont causées par *Chlamydia trachomatis* (Ct), *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) (Rovirola et al, 2020), *Trichomonas vaginalis* (Tv) et *Treponema pallidum* (Tp). Ces infections souvent asymptomatiques peuvent avoir de graves conséquences pour la santé si elles ne sont pas prises en charge rapidement. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques, en particulier chez *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*, est préoccupante. Les co-infections sont par ailleurs très fréquentes. Des études ont montré que les personnes qui ont recours à la prophylaxie antivirale pré-exposition (PrEP) pour le VIH avaient de nombreuses IST (Hoorneborg et al., 2019; Molina et al., 2018). Cette incidence exponentielle peut aussi s'expliquer par le nombre accru de partenaires sexuels (Surgers et al., 2022).

Actuellement, le diagnostic des IST repose sur des tests spécifiques par pathogène, principalement la culture standard de prélèvements orogénitaux permettant un antibiogramme, des tests d'amplification génique permettant éventuellement la recherche de gènes de résistance et des sérologies. Le Next-Generation-Sequencing (NGS) est fondé sur la détection et l'analyse de la séquence des ADN et ARN présents dans les échantillons, étudiés avec un haut degré de sensibilité (Wilson et al., 2019). Après séquençage complet des acides nucléiques extraits, cette méthode permet d'isoler les séquences non humaines et de les attribuer selon leur origine à un ou plusieurs microorganismes, qu'il s'agisse de bactéries, de virus, de champignons ou de parasites. De plus, quand le nombre de séquences disponibles le permet, la recherche de gènes de résistance aux agents antimicrobiens ainsi que la caractérisation fine des souches sont également possibles. La recherche non ciblée de microorganismes est ainsi possible. Ces multiples caractéristiques permettent aux approches utilisant le NGS d'améliorer significativement le diagnostic et donc la prise en charge des patients. Nous proposons d'évaluer la performance de la métagénomique par NGS pour le diagnostic des IST sur des prélèvements anaux, génitaux et oropharyngés.

II. Objectif du travail de these

Le NGS permet un diagnostic sans a priori. Nous pourrions ainsi décrire un grand nombre d'agents infectieux habituellement non recherchés, décrire l'épidémiologie et les modes de transmission de différentes IST.

Objectif principal

Evaluer les performances du diagnostic par métagénomique NGS de Ct et Ng par rapport aux techniques de référence.

Critère d'évaluation

Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives du NGS par rapport aux techniques de référence pour Ng et Ct.

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

Objectifs secondaires

- Evaluer les performances du diagnostic par métagénomique NGS des IST associées (syphilis, trichomonose...) par rapport aux techniques de référence.
- Décrire l'épidémiologie des souches circulantes par typage moléculaire.
- Estimer l'incidence et décrire l'histoire naturelle de la colonisation par *Mycoplasma genitalium* (Mg).
- Estimer l'incidence d'apparition de la résistance de Mg sous pression de sélection antibiotique.
- Caractériser les clones circulants de Ng.
- Caractériser les sérotypes circulants de Ct.
- Estimer l'incidence d'agents non recherchés habituellement dans le dépistage des IST (HSV-1, HSV-2, HPV, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* sp, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter* sp, *Shigella* sp, *Clostridioides difficile*, *Entamoeba histolytica*...).
- Déterminer les facteurs associés aux évènements IST.

Critères d'évaluation

- Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives du NGS par rapport aux techniques de référence des autres infections sexuellement transmissibles (IST).
- Nombre total de cas de Ct, Ng, agents non recherchés habituellement dans le dépistage des IST rapporté au nombre de sujets au moment de leur inclusion dans la cohorte d'étude, avec intervalle de confiance à 95 %.
- Nombre de nouveaux cas Ct, Ng, agents non recherchés habituellement dans le dépistage des IST rapporté au nombre de sujets suivis dans la cohorte d'étude par mois de suivi.
- Hazard ratio des associations de déterminants de l'incidence des cas d'IST.

III. Sources de données qui seront utilisées

Les données seront issues de la base de donnée de l'étude NGS-IST.

IV. Méthodes

Ce travail de thèse a pour objectif d'améliorer le diagnostic des IST. La description plus fine de l'épidémiologie de la transmission d'agents infectieux responsables d'IST mais également de nouveaux agents et l'utilisation de méthodes diagnostiques plus modernes permettront une connaissance optimisée des agents en cause dans les IST pouvant améliorer leur prise en charge. Ce travail aura pour population étudiée une cohorte de PrEpeurs (prophylaxie pré-exposition au VIH), population à forte prévalence d'IST.

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer les performances du diagnostic par métagénomique NGS de Ct et Ng par rapport aux techniques de référence afin de définir la meilleure stratégie de dépistage et d'accompagnement atteints d'IST (sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives). Les échantillons seront prélevés chez des patients suivis pour leur PrEP et ayant donné leur consentement éclairé. Les résultats de la métagénomique seront comparés à ceux des méthodes diagnostiques classiques pour chaque IST. Les séquences d'ADN obtenues seront

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

également comparées à des bases de données moléculaires pour identifier les micro-organismes présents dans les échantillons, connus ou non pour être associés aux IST.

L'étude inclut sur les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et prenant une PrEP. Ces patients seront suivis pendant 12 mois avec une visite de suivi tous les 3 mois et d'éventuelles visites intermédiaires en cas de symptômes ou de partenaires avec IST (correspondant à une prise en charge classique pour un patient PrEPeur). Seuls les résultats des dépistages des IST effectués selon la technique de référence seront utilisés pour la prise en charge des patients. Les autres résultats obtenus par la technique NGS ne seront ni communiqués ni pris en compte pour le suivi habituel des patients. Un aliquot de serum (environ 1mL) sera récupéré de la collection biologique du soin courant afin de réaliser si nécessaire des analyses complémentaires relatives aux IST.

V. Analyse statistique

L'analyse de ces données sera réalisée avec le logiciel SAS. Les valeurs continues seront exprimées en moyenne, déviation standard et limites. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de nombres bruts, de proportions et pourcentages, accompagnés de leurs intervalles de confiance (IC) 95%. La normalité des distributions sera évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk. Les variables continues et catégorielles seront comparées à l'aide du test t de Student et du test X², respectivement.

La performance de la méthode de diagnostic à l'étude sera évaluée avec le calcul des indicateurs suivants : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, courbes ROC.

Les taux d'incidence des IST pour 100 personnes-mois sont calculés comme le nombre total d'IST divisé par les personnes-mois d'observation. Les épisodes répétés d'IST au fil du temps sont inclus dans le dénominateur. Les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) pour les taux d'incidence sont estimés par approximation quadratique ou par méthode de Poisson exacte. L'évolution de l'incidence des IST et ses déterminants sur les intervalles de temps de 3 mois sera analysée en utilisant un modèle de survie exponentielle par morceaux avec γ -distribution de la fragilité partagée pour tenir compte de la variabilité entre les sujets.

Puissance de l'étude et nombre de sujets

Le calcul de puissance de l'étude est fondé sur la sensibilité et la spécificité afin d'obtenir les niveaux de valeurs respectives de 0.02 et de 0.95. Les critères de non-infériorité ont été choisis pour obtenir des valeurs minimales acceptables de 0.05, 0.80, reflétant l'importance de diminuer le nombre de faux-positifs tout en augmentant le nombre de cas identifiés. Nous avons cherché à tester une hypothèse nulle et unilatérale en supposant une puissance de 0,90 et une erreur de type I (α) de 0,05.

Avec une estimation de la prévalence de Ng ou de Ct de 8.0 % (Surgers et al. CID 2022) et en corrigeant les calculs pour avoir une probabilité de 80 % que l'échantillon obtenu soit au moins aussi grand que nécessaire, le nombre minimal d'échantillons requis est de 724 et de 484 (pour un nombre suffisant d'échantillons respectivement malades et non malades).

Sachant que chaque participant réalise cinq points de prélèvements au cours du suivi et que le taux de perdus de vue est estimé à au moins 30 % (ce qui fait une moyenne de 3,5 points de prélèvements), nous prévoyons d'inclure 207 (= 724/3,5) participants.

Suite aux résultats des essais de prophylaxie par doxycycline (DOXYPEP, essai américain présenté à AIDS 2022 (1), DOXYVAC essai français (ANRS (2))), l'efficacité de l'utilisation de doxycycline en prévention a été démontrée pour réduire le risque des chlamydioses (diminution de l'incidence de 80 %).

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

Il est fort probable que les participants vont prendre la doxycycline lors de leur suivi afin de prévenir la transmission de Ct. En supposant que la prévalence diminuera à 5 % à cause de la prise prophylactique de doxycycline, nous prévoyons d'inclure 332 participants pour compléter l'étude. Les inclusions seront terminées à l'été 2023 et le suivi des patients en juillet 2024.

Perspectives en santé publique :

Cette thèse permettra de mieux comprendre l'apport de la métagénomique dans le diagnostic des IST et d'évaluer sa pertinence par rapport aux méthodes diagnostiques classiques. Les résultats obtenus pourront servir de base pour développer des méthodes de diagnostic plus sensibles et spécifiques pour les IST, améliorer la prise en charge des patients atteints de ces infections, avoir meilleure connaissance de l'épidémiologie des agents responsables d'IST non systématiquement recherchés auparavant et une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de Mg. Cette thèse aura également un impact sur la recherche fondamentale, en identifiant de nouveaux micro-organismes potentiellement liés aux IST et en permettant l'analyse de leur génome pour mieux comprendre leur biologie et leur relation avec l'hôte humain.

VI. Calendrier prévisionnel :

Octobre 2023 – septembre 2024

- Recherche bibliographique
- Création de la base de données (CRF et microbiologie)
- Description épidémiologique de la cohorte
- Analyses à J0 (fin des inclusions prévue août 2023)

Octobre 2024 – septembre 2025

- Analyse de suivi (fin de suivi de patients)
- Interprétation des résultats
- 1er article : Apport de la métagénomique dans le diagnostic des infections sexuellement transmissibles (performance)

Octobre 2025 – septembre 2026

- 2ème article : Modélisation de la transmission des agents infectieux responsables des infections sexuellement transmissibles
- Nouvelles questions de recherche : travail sur des études ancillaires selon questions amenées par les résultats
- Rédaction manuscrit thèse
- Préparation soutenance oral

Fin 2026

- Soutenance thèse

VII. Thème des articles prévus.

- 1er article : Apport de la métagénomique dans le diagnostic des infections sexuellement transmissibles (performance)
- 2ème article : Modélisation de la transmission des agents infectieux responsables des infections sexuellement transmissibles

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

Références

- Hoornenborg, E., Coyer, L., Achterbergh, R. C. A., Matser, A., Schim van der Loeff, M. F., Boyd, A., van Duijnhoven, Y. T. H. P., Bruisten, S., Oostvogel, P., Davidovich, U., Hogewoning, A., Prins, M., & de Vries, H. J. C. (2019). Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study. *The Lancet HIV*, 6(7), e447–e455. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30136-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30136-5)
- Molina, J.-M., Charreau, I., Chidiac, C., Pialoux, G., Cua, E., Delaugerre, C., Capitant, C., Rojas-Castro, D., Fonsart, J., Bercot, B., Bébéar, C., Cotte, L., Robineau, O., Raffi, F., Charbonneau, P., Aslan, A., Chas, J., Niedbalski, L., Spire, B., ... Lorente, N. (2018). Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 308–317. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30725-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30725-9)
- Rovirola, H. (2020). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from foreign-born population in the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Sex Transm Infect*, 96, 204–210. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053912>
- Surgers, L., Chiarabini, T., Royer, G., Rougier, H., Mercier-Darty, M., Decré, D., Valin, N., Woerther, P.-L., Decousser, J.-W., Girard, P.-M., Lacombe, K., & Boyd, A. (2022). Evidence of Sexual Transmission of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales: A Cross-sectional and Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*, 75(9), 1556–1564. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac218>
- Wilson, M. R., Sample, H. A., Zorn, K. C., Arevalo, S., Yu, G., Neuhaus, J., Federman, S., Stryke, D., Briggs, B., Langelier, C., Berger, A., Douglas, V., Josephson, S. A., Chow, F. C., Fulton, B. D., DeRisi, J. L., Gelfand, J. M., Naccache, S. N., Bender, J., ... Chiu, C. Y. (2019). Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2327–2340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803396>

PREREQUIS, FORMATION :

MASTER 2 SANTE PUBLIQUE, EPIDEMIOLOGIE OU BIOSTATISTIQUE

CONTACT POUR CE SUJET : LAURE SURGERS

EMAIL : LAURE.SURGERS@APHP.FR

TELEPHONE : 0 1 71 97 01 19

SPECIALITE DE LA THESE

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Santé publique - Epidémiologie | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie clinique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie sociale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie génétique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique | <input type="checkbox"/> |

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

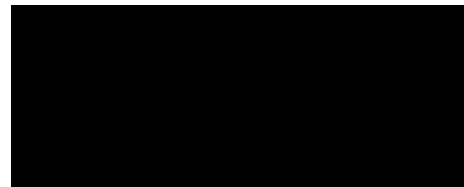
- | | |
|---|--------------------------|
| Santé publique - Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

**SIGNATURE DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE
DE THESE**

**VISA DU.DE LA DIRECTEUR.TRICE DU
LABORATOIRE
(DEROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTEE)**

AVIS FAVORABLE

SIGNATURE



Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr/Téléphone : 01.44.27.24.35