

# Gonococcies : Mono- ou Bi-thérapies ? À quelle posologie ?

Dr Sébastien Fouéré

Centre de Pathologie Génitale et des IST - CeGIDD

Hôpital Saint Louis – Paris

Groupe Infections Dermatologiques et IST (GridIST) – Société Française de Dermatologie

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents : 0
- Interventions ponctuelles : 1 présentation pour Gilead Sciences – Pathologie génitale non ST en 2021
- Intérêts indirects : 0

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Fouéré Sébastien

**Titre :** : Gonococcies : Mono- ou Bi-thérapies ? À quelle posologie ?

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

ion  
Consultant ou membre d'un conseil scientifique

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

# Mise à jour 2021 des recommandations françaises

- Infections ano-génitales basses (IAGB) en situation probabiliste

Letters to the Editor

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
STD & AIDS

International Journal of STD & AIDS  
2021, Vol. 32(1) 1-3  
© The Author(s) 2021  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journalsPermissions](http://sagepub.com/journalsPermissions)  
DOI: 10.1177/09564624211023025  
[journals.sagepub.com/letterstotheeditor](http://journals.sagepub.com/letterstotheeditor)  
SAGE

Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections

at 0%<sup>11</sup> and unpublished data<sup>12</sup> (excluding two strains retrieved in 2017 and 2019).<sup>12,13</sup> In view of these figures, of the risk of losing any AZM activity against NG while increasing selective pressure on MG and of the bad digestive tolerance of

Fouéré S et al. Int J STD AIDS. 2021;32:1081-1083. doi: 10.1177/09564624211023025

## Ceftriaxone : 1000 mg IM DU en monothérapie

# Mise à jour 2021 des recommandations françaises

- Infections pharyngées en situation probabiliste (cas général)

Letters to the Editor

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**STD & AIDS**

International Journal of STD & AIDS  
2021, Vol. 32(1) 1-3  
© The Author(s) 2021  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journalsPermissions](http://sagepub.com/journalsPermissions)  
DOI: 10.1177/09564624211023025  
[journals.sagepub.com/home/istd](http://journals.sagepub.com/home/istd)  
SAGE

Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections

at 0%<sup>11</sup> and unpublished data<sup>12</sup> (excluding two strains retrieved in 2017 and 2019).<sup>12,13</sup> In view of these figures, of the risk of losing any AZM activity against NG while increasing selective pressure on MG and of the bad digestive tolerance of

Fouéré S et al. Int J STD AIDS. 2021;32:1081-1083. doi: 10.1177/09564624211023025

## Ceftriaxone : 1000 mg IM DU en monothérapie

# Mise à jour 2021 des recommandations françaises

- Infections pharyngées en situation probabiliste (patient de retour d'Asie)

Letters to the Editor

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**STD & AIDS**

International Journal of STD & AIDS  
2021, Vol. 00 1-3  
© The Author(s) 2021  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journalsPermissions](https://sagepub.com/journalsPermissions)  
DOI: 10.1177/09564624211023025  
[journals.sagepub.com/letterstotheeditor](https://journals.sagepub.com/letterstotheeditor)  
SAGE

Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections

at 0%<sup>11</sup> and unpublished data<sup>12</sup> (excluding two strains retrieved in 2017 and 2019).<sup>12,13</sup> In view of these figures, of the risk of losing any AZM activity against NG while increasing selective pressure on MG and of the bad digestive tolerance of

Fouéré S et al. Int J STD AIDS. 2021;32:1081-1083. doi: 10.1177/09564624211023025

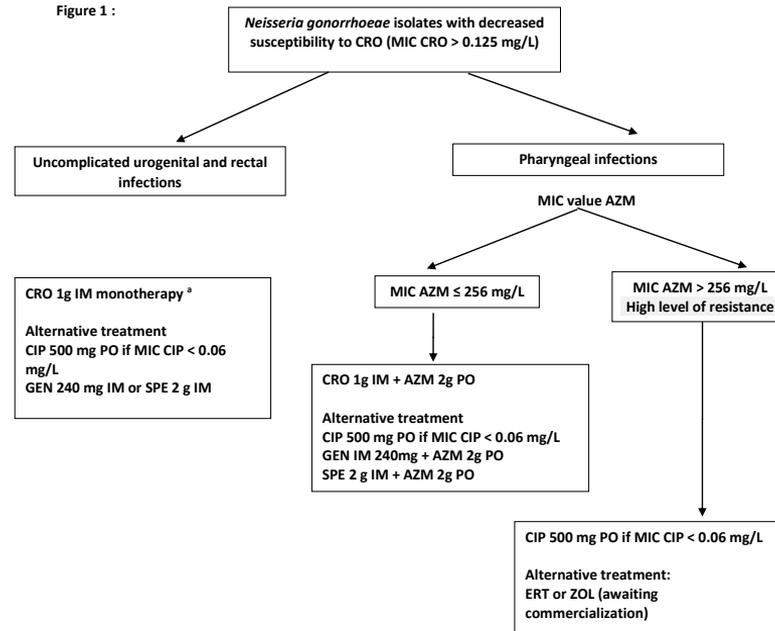
**Ceftriaxone : 1000 mg IM DU + Azithromycine 2g PO DU**

# Mise à jour 2021 des recommandations françaises

- Infections à NG avec ABG

- Si sensibilité à la ceftriaxone correcte, rien ne change
- Dans le cas contraire :

Figure 1 :



CRO ceftriaxone; AZM azithromycin; GEN gentamicin, SPE: spectinomycin; ERT ertapenem; ZOL zoliflodacin; IM intramuscularly; PO per os

# Auparavant (recommandations SFD 2016)

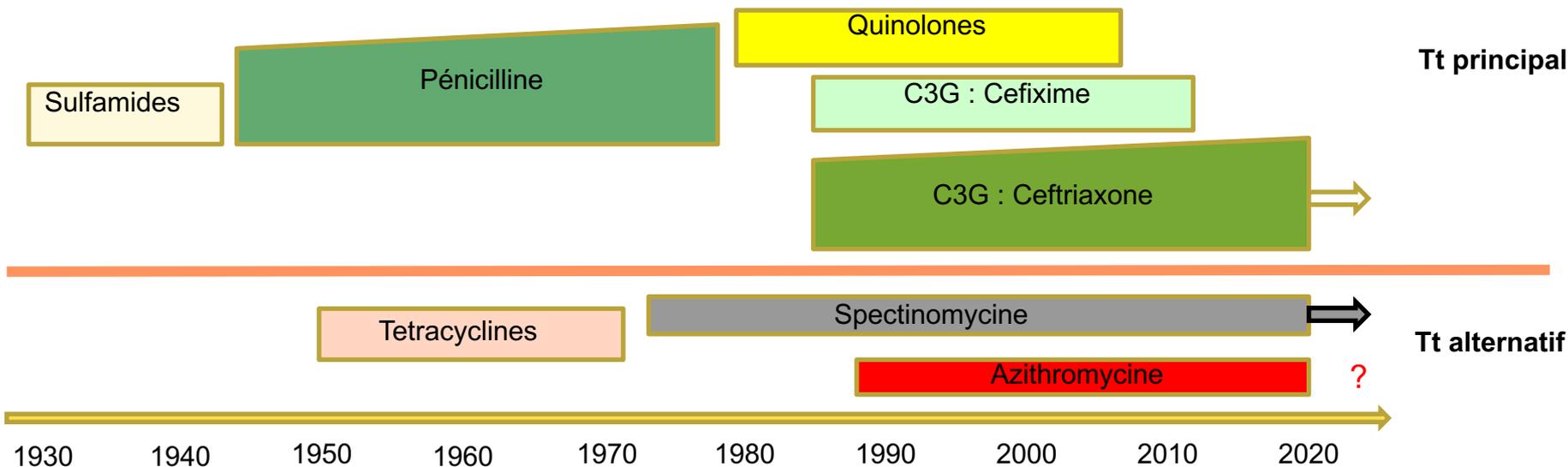
- **Un même traitement dans tous les cas :**

**Ceftriaxone 500 mg IM DU**

# Au cours des années 2010

- Crainte d'un « super microbe » qui résisterait à tous les AB
- En effet les CMI de NG vis-à-vis de la CRO montaient progressivement par mutation des protéines liant la pénicilline (PLP) et des pompes d'efflux
- Description de souches cliniquement résistantes exceptionnelles, sporadiques et non épidémiques (Europe, US), plus préoccupantes en Asie

# Résistance de NG : une histoire aussi vieille...que les AB



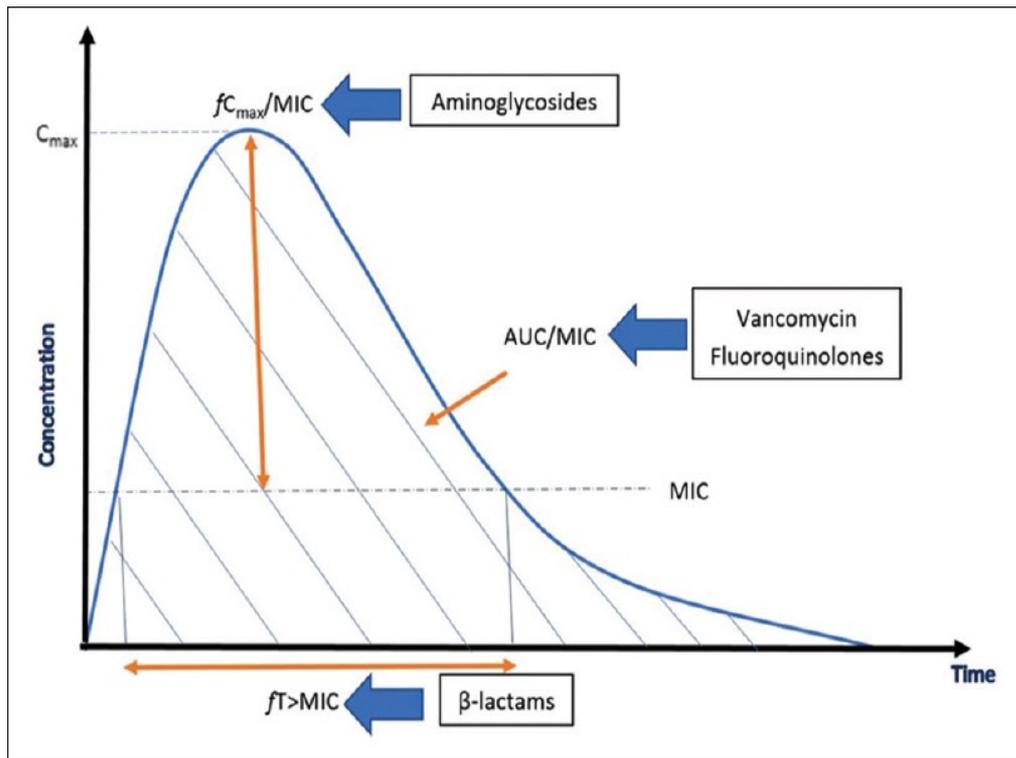
# Deux stratégies possibles

- **Augmentation progressive des doses unitaires de CRO de 125/250 mg à 500/1000 mg**  
**IUSTI** 2012 et 2020, **SFD** 2016, **CDC** 2020,  
**pas le CDC** 2015, **pas l'OMS** 2016
- **Bithérapie avec l'AZM**  
**IUSTI** 2012 et 2020, **OMS** 2016, **CDC** 2015,  
**pas le CDC** 2020, **pas la SFD** 2016

# Augmentation des doses : exemple de la pénicilline

- **Lorsqu'on utilisait la pénicilline pour traiter NG :**
  - Les CMI ne cessaient d'augmenter par mutations successives sur les gènes des PLP
  - En réponse, les doses thérapeutiques n'ont cessé de croître (+ utilisation de formes retard)
  - Conservation de la pénicilline comme traitement de référence pendant **40 ans**
  - Puis perte complète et rapide de l'activité de la pénicilline suite à l'acquisition d'un plasmide codant pour une pénicillinase de haut niveau inactivant la pénicilline en une seule étape

# Que fait-on quand on augmente les doses ?



- Augmentation de  $C_{max}$ , de l'AUC et du rapport  $C_{max}/CMI$
- Pas d'augmentation **proportionnelle** du temps passé au dessus de la CMI **qui est le critère pertinent** pour les bétalactamines
- Alors cela sert-il à quelque chose ?

# Que fait-on quand on augmente les doses ?

- **Ce que fait *in vivo* le passage de 250 mg à 1000 mg DU :**
  - **Aucun modèle clinique ou épidémiologique démontrant un meilleur succès avec des doses > 250 mg**
  - Les modèles de PK/PD montrent une corrélation **non linéaire** positive entre dose unique injectée et  $ft > CMI$
  - Les modèles animaux de PK/PD montrent qu'une dose unique de 5 mg/kg entraîne un  **$ft > CMI$  proche de 24h** et l'éradication de l'infection génitale
  - 1000 mg DU  $\approx$  15 mg/kg chez un patient de 70 kg  $\Rightarrow$  3 fois celle des modèles animaux  $\Rightarrow$  **éradication y compris d'une partie des souches résistantes (celles avec CMI peu supérieures à 0.125 g/L)**
  - Inconnue : pharynx

# Que fait-on quand on donne une bithérapie ?

- **Les souches CRO R sont tuées par l'azithromycine**
- **Les souches AZM R par la ceftriaxone**
- **Et comme les souches double résistantes sont exceptionnelles on espère ne laisser échapper aucun clone**

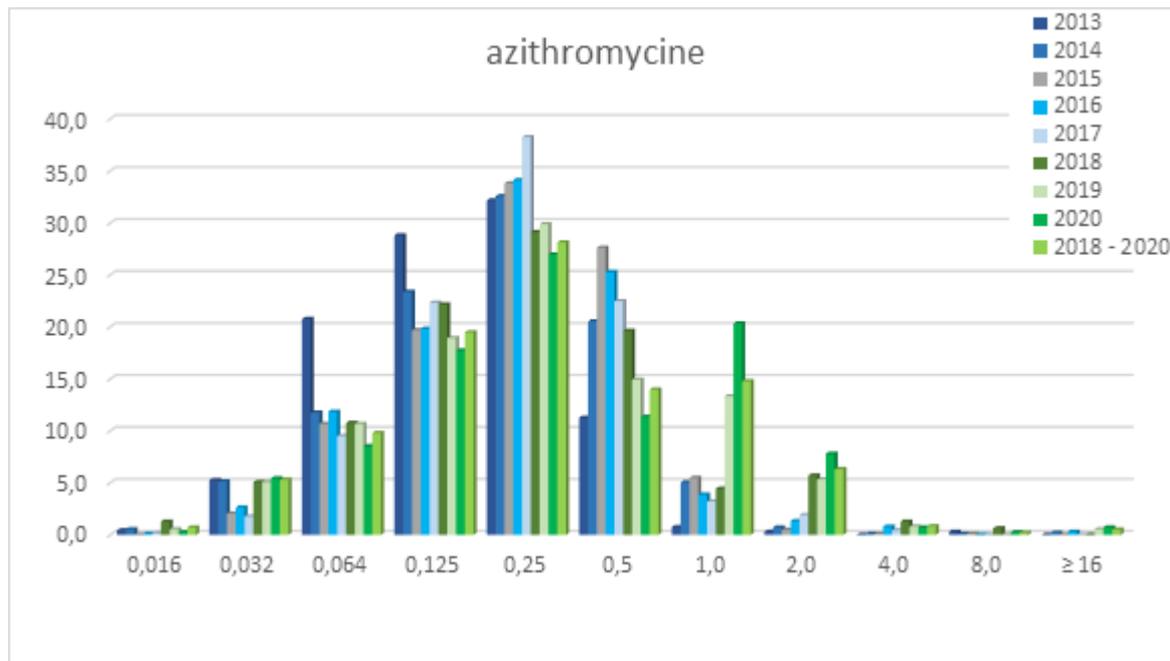
# L'azithromycine et les IST

- L'utilisation d'azithromycine lors d'épidémies de syphilis a entraîné la résistance d'une très grande partie des souches de *Treponema pallidum*
- Idem pour *Mycoplasma genitalium* suite à son utilisation dans les infections causées par cette bactérie et par *Chlamydia trachomatis* ainsi que dans le traitement probabiliste des IAGB
- Tout en n'étant pas aussi efficace que la doxycycline pour traiter les IAGB à CT

# L'azithromycine et *Neisseria gonorrhoeae*

- Sensibilité des souches françaises de NG à l'AZM

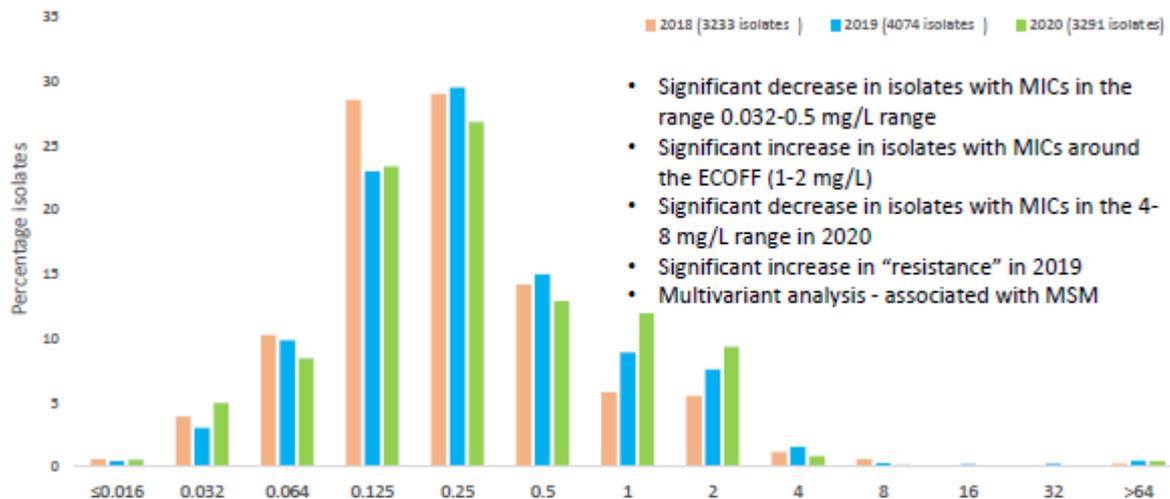
(Source : Pr Berçot – CNR gonocoques – Hôpital St Louis)



# L'azithromycine et *Neisseria gonorrhoeae*

- Sensibilité des souches européennes de NG à l'AZM

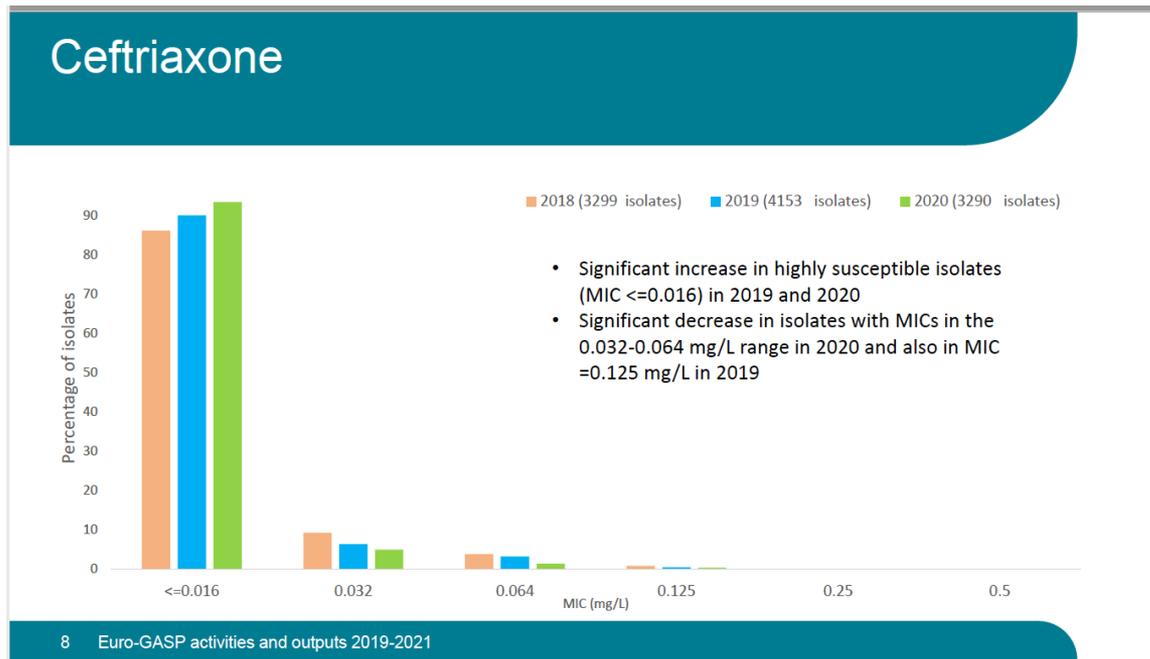
Source : European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (Euro GASP )



# Alors que pour la CRO

- **Sensibilité des souches européennes de NG à la CRO**

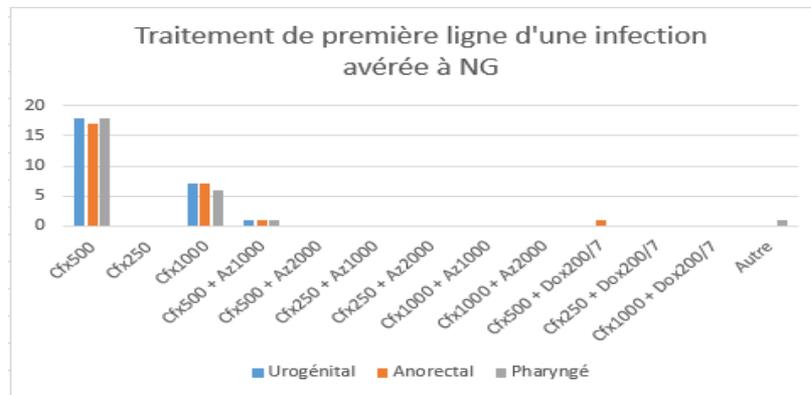
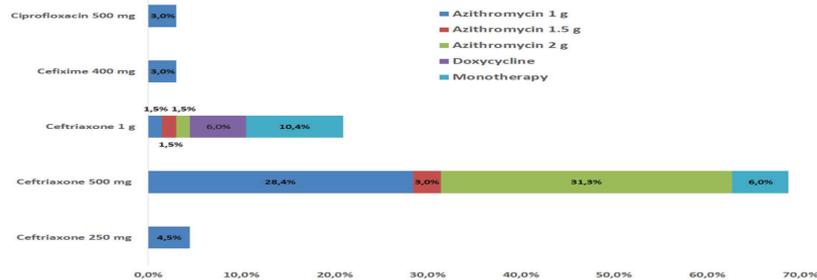
Source : European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (Euro GASP )



# L'azithromycine et *Neisseria gonorrhoeae*

- **Recommandation 2012 IUSTI Europe : bithérapie 500/2000**
- **Non suivie ni en Europe ni en France**

Unemo M et al. Int J STD AIDS 2020, 31: 69–76



# Alors devons-nous continuer d'utiliser de l'azithromycine pour traiter les IST ?

- La ceftriaxone est le traitement recommandé de première ligne depuis 25 ans pratiquement sans résistance d'importance clinique et épidémiologique
- Les monodoses recommandées sont 3 fois supérieures à celles permettant l'éradication tissulaire de l'immense majorité des souches de NG
- L'utilisation d'azithromycine pour traiter NG entraîne – comme pour les autres IST – l'augmentation des résistances



**Discutable...**

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Probablement continuer à « gagner du temps » en gardant des doses très élevées de ceftriaxone tout en :**
  - Rendant à nouveau la spectinomycine largement disponible et en continuant d'évaluer les autres aminosides
  - Développant de nouveaux antibiotiques (mais est-ce une option durable ?)
  - Développant des traitements alternatifs en particulier pour le pharynx
  - Développant divers aspects de la prévention dont les vaccins
  - **Profitant des nouveaux outils que sont les « *point of care* » tests permettant le diagnostic rapide (1 à 2h) et simultané de l'infection à NG et de ses résistances aux AB pour sortir les IST du paradigme probabiliste**

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Aminosides :**
  - Spectinomycine DU 1g :
    - Toujours active sur quasiment tous les gonocoques **sauf dans le pharynx**
    - Freins industriels
    - Pharmacie centrale des hôpitaux ? Pharmacie des armées ?
  - Gentamicine DU de 240 mg IM :
    - En monothérapie : non non-inférieure à Cfx (500 mg DU)  
Ross JDC et al. Lancet. 2019;393:2511-2520
    - En bithérapie : CFX (500 mg DU) + AZM (2g PO) est aussi efficace que Genta + AZM  
Rob F et al. Clin Microbiol Infect. 2020 ;26:207-212
    - CFX + Genta ?

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Betalactamines :**
  - Ertapenem 1g IM DU
  - Non inférieur à CRO 1g DU
  - **Sur souches CRO sensibles**

De VRIES HJC et al. Lancet Infect Dis 2022;22:706-17

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Nouveaux AB :**

- **Gepotidacine (Triazaacenaphtylène) :**
  - Échecs sur le pharynx
  - Cible moléculaire (Topoisomérase II) id. quinolones => résistances croisées à prévoir  
Taylor SN et al. Clin Infect Dis. 2018;67:504-512.
- **Solithromycine (Macrolide de 4° G) :**
  - Prometteuse en monothérapie DU en phase II  
Hook EW 3rd et al. Clin Infect Dis. 2015;61:1043-8.
  - Décevante en monothérapie (1200 mg PO) vs CFX 500 +AZM 1000 en phase III  
Chen MY et al. Lancet Infect Dis. 2019;19:833-42
- **Zoliflodacine (Spiropyrimidinetrione) :**
  - Échecs sur le pharynx  
Taylor SN et al. N Engl J Med. 2018;379:1835-45
- **Delafloxacin (Q5° G) :**
  - Non non-inférieure à CFX 250 mg  
Hook EW 3rd et al. Sex Transm Dis. 2019;46:279-86

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Développer des tt alternatifs pour le pharynx (quasi-totalité des AB infra-optimaux et recombinaisons génétiques avec *Neisseriae* commensales importantes) :**
  - **Bains de bouche antiseptiques ?**
- **Abstention thérapeutique (clearance spontanée)**

Chow EPF et al. Sex Transm Infect 2017;93:88–93

Chow EPF et al. Lancet Infect Dis 2021;21:647–56

van Liere GAFS et al. Sex Transm Infect 2019;95:505–10.

# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **Prévention:**
  - Amélioration du *contact tracing* pour interrompre les chaînes de contamination :
    - Applis : WeFlash, leçons du Covid...
    - Groupe de travail HAS
  - Vaccination : détournement des vaccins anti méningo B + vaccins spécifiques à venir  
Petousis-Harris H et al. Lancet. 2017;390:1603-10

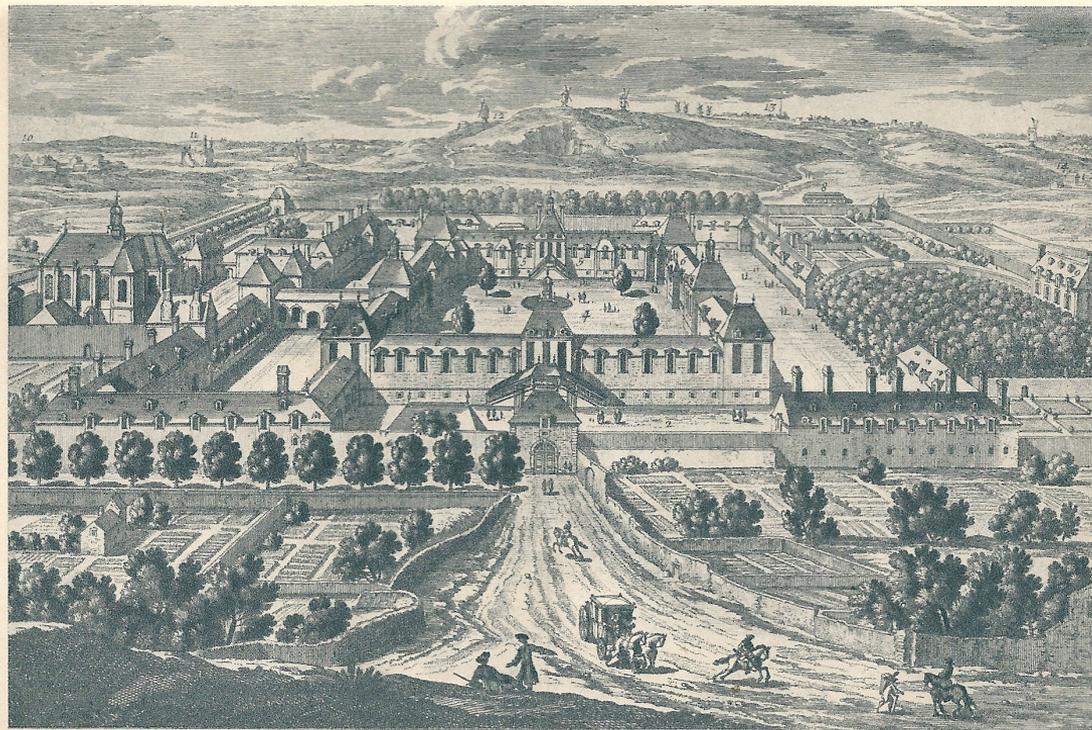
# Que devons nous donc faire en attendant l'inévitable?

- **POC tests :**
  - Particulièrement appropriés pour les AB contre lesquels la résistance dépend de mutations ponctuelles (pas CRO pour le moment) : Quinolones, macrolides...
  - Encore en développement mais probablement assez rapidement sur le marché

Vegvari C et al. Euro Surveill. 2020;25:1900210

Harding-Esch EM et al. Euro Surveill. 2020;25:1900402

# Merci !



L'HOPITAL SAINT-LOUIS VERS 1780.

En arrière plan, de gauche à droite, les restes du gibet de Montfaucon et les Buttes-Chaumont.