



# Actualités sur le traitement des IST

## Gestion de la pénurie de pénicilline retard injectable Place de la doxycycline

- 29 mars 2018 -

**Charles CAZANAVE**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Bordeaux

USC-EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – INRA, Université de Bordeaux

# Mise en bouche

- **IST en pleine expansion !**
- **Infections anciennes mais d'autres émergentes, avec parfois des problèmes de résistance**
- **Plan en 4 parties**
  - Urétrites
  - Infections extra-génitales à *Chlamydia trachomatis*
  - Syphilis : gestion de la pénurie ?
  - Et la doxy dans tout ça ?...

# Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- **Motif** : ♂ 26 ans, consulte en mai 2017 pour la PrEP
- **ATCD**
  - Urétrite non identifiée sur un plan microbiologique (2014)
- Bi-sexuel d'origine africaine, fils de pédiatre exerçant au Sénégal
- **Vaccins**
  - VHB : dit avoir été vacciné
  - VHA : dit être à jour aussi
  - HPV et méningocoque C : non vacciné
- **Interrogatoire sur IST récentes**
  - **Novembre 2016** : 2<sup>ème</sup> urétrite avec un agent infectieux non identifié, TTT ?
  - **Février 2017** : récurrence d'urétrite pour laquelle il consulte un urologue qui le traite, sans examen génital et sans documentation microbiologique, par doxycycline pendant *a priori* une semaine

# Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- **Clinique**
  - Toujours pauci-symptomatique
  - Examen génital : **condylome** du fourreau de la verge
- **Microbiologie**
  - Recherche agents IST multi-site (anus, pharynx, 1<sup>er</sup> jet d'urines)

# Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- **Clinique**
  - Toujours pauci-symptomatique
  - Examen génital : **condylome** du fourreau de la verge
- **Microbiologie**
  - Recherche agents IST multi-site (anus, pharynx, 1<sup>er</sup> jet d'urines)
  - **PCR *Mycoplasma genitalium* urine : positive**
  - Quid de la résistance aux macrolides ?

# Cas clinique : errance thérapeutique sur une urérite...

*Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes*

*Tel : 05.57.57.16.25 Fax : 05.56.93.29.40  
Email : [cnr.ist@chu-bordeaux.fr](mailto:cnr.ist@chu-bordeaux.fr)*

## **RESISTANCE DE MYCOPLASMA GENITALIUM AUX MACROLIDES PAR AMPLIFICATION GENIQUE**

NATURE DE L'ECHANTILLON : **Urine du premier jet**

Recherche de mutations associées à la résistance aux macrolides dans le gène de l'ARNr23S de *Mycoplasma genitalium*  
(par technique de PCR en temps réel en sonde FRET)

**Présence de mutations (souche résistante aux macrolides)**

# Cas clinique : errance thérapeutique sur une urétrite...

- **Clinique**

- Toujours pauci-symptomatique
- Examen génital : **condylome** du fourreau de la verge

- **Microbiologie**

- Recherche agents IST multi-site (anus, pharynx, 1<sup>er</sup> jet d'urines)
- PCR Mg urine : positive, **Mg résistant aux macrolides**

- Sérologies

- VHA : négative
- VHB : négative sur les 3 marqueurs

} A-t-il été vraiment vacciné ?

- **TTT**

- **Moxifloxacin 7 j** (en l'absence de contre-indication) : **va mieux !**
- **Faudra s'occuper de ses vaccins en plus de la PrEP +++**

# Urétrites

# Urétrites gonococciques

- **TTT : recommandations françaises**
  - **Ceftriaxone : gold standart !**
  - Administration de 500 mg de ceftriaxone, en une injection intramusculaire unique, efficace dans plus de 95 % des cas sur les localisations génitales, anorectales et pharyngées, en l'absence de complications (indication hors AMM)
  - Tolérance excellente (hormis d'exceptionnels accidents anaphylactiques ou malaises vagues)
  - Autres alternatives...

# Urétrites gonococciques

Antibiotiques indiqués dans les écoulements génitaux selon l'étiologie  
(d'après E. CAUMES, PILLY 2018)



Agent	Traitement	
	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>nde</sup> intention*
<b>Gonocoque</b>	Ceftriaxone 500 mg IM DU	Gentamicine** 240 mg IM DU Ciprofloxacine*** 500 mg PO DU

\* A ne pas utiliser en cas de localisation oropharyngée et/ou anale

\*\* En cas de C-I aux bêta-lactamines

\*\*\* Sous couvert d'une étude de la sensibilité aux FQ

# Urétrites gonococciques

- **TTT : petits commentaires**
  - Spectinomycine n'est plus commercialisée
  - Céfixime (dose unique à 400 mg, par voie orale) : actuellement peu recommandée pour le traitement des infections basses à gonocoque
  - **Recommandations américaines** : bithérapie ceftriaxone (250 mg) + azithromycine (1 g DU) → *controversée* car posologie ceftriaxone trop basse **et** utilisation systématique de macrolides, classe à épargner
  - Dans les formes compliquées (disséminées), la durée du traitement par ceftriaxone doit être prolongée
  - **Mesures associées** : port du préservatif et consultation systématique à J7 (formes symptomatiques)

# Urétrites non gonococciques (UNG) : *C. trachomatis*

Antibiotiques indiqués dans les écoulements génitaux selon l'étiologie  
(d'après E. CAUMES, PILLY 2018)

Agent	Traitement	
	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>nde</sup> intention*
<b>Gonocoque</b>	Ceftriaxone 500 mg IM DU	Gentamicine** 240 mg IM DU Ciprofloxacine*** 500 mg PO DU
<b><i>Chlamydia trachomatis</i></b>	Azithromycine 1 g PO DU Doxycycline 200 mg/j PO 7 j	

# Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)

- *Mycoplasma genitalium* : suis-je pathogène ? Cazanave C et al. Med Mal Infect. 2012

Hommes	Femmes
<b>UNG</b>	Urétrites
Balanoposthites	<b>Cervicites</b>
Epididymites Prostatites	<b>Endométrites, salpingites (PID)</b>
<b>Ano-rectites (HSH)</b>	Problèmes grossesse ?
	Infertilité féminine ?
	<b>Augmentation transmission VIH</b>

Mais, comme beaucoup de mycoplasmes, peut aussi être présent de façon asymptomatique...

# Urétrites non gonococciques non chlamydiennes (UNGNC)

- **Traitement**
  - **Complexe +++**
  - **Doxycycline : NON**, ~ 60 % d'échec dans les essais (sans résistance *in vitro*)
  - **Azithromycine DU : NON**
    - Associée à un nombre d'échecs croissants
    - Résistances acquises fréquentes : 60 % chez les PrEPeurs bordelais (AfraVIH 2018)
  - TTT de réserve : moxifloxacinine
    - Mais émergence aussi de résistances...

**Mg XDR !!**

# *Mycoplasma genitalium* : comment on me traite ?

- **TTT : recommandations européennes 2016**
- **TTT recommandé pour les infections non compliquées en l'absence de résistance aux macrolides**
  - Azithromycine : 500 mg J1, puis 250 mg/j J2-J5 (soit 1,5 g sur 5 j)
- **TTT recommandé pour les infections non compliquées en cas de résistance aux macrolides**
  - Moxifloxacin : 400 mg/j 7-10 j
- **TTT de 2ème ligne des formes non compliquées persistantes**
  - Moxifloxacin : 400 mg/j 7-10 j

Jensen JS *et al.* 2016 European guideline on *M. genitalium* infections

# *Mycoplasma genitalium* : comment on me traite ?

- **TTT : recommandations européennes 2016**
- **TTT de 3ème ligne des formes persistantes après azithromycine et moxifloxacin**
  - Doxycycline : 100 mg X 2/j 14 j (efficacité ~ 30 %)
  - Pristinamycine : 1 g X 4/j 10 j
- **TTT recommandé des infections compliquées (PID, épидидymites)**
  - Moxifloxacin : 400 mg/j 14 j
- **« Test of cure »**
  - Recommandé 3 à 5 semaines après

**Attention aux formes rectales**

Jensen JS *et al.* 2016 European guideline on *M. genitalium* infections

# UNG : nouveautés thérapeutiques

- **Recommandations européennes sur UNG 2016**
- **Révolution !**
- **Azithromycine DU  $\neq$  TTT de 1<sup>ère</sup> ligne des urétrites non documentées**
  - Mais doxycycline à la place sur 7 j
  - Sinon azithromycine 1,5 g sur 5 j
- **Objectifs**
  - ↘ pression de sélection des macrolides
  - ↘ résistance Mg aux macrolides

Moi H, Horner PJ. Euro Surveill. 2016

**Infections extra-génitales  
à *C. trachomatis***

# Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
  - Génotype L = LGV
  - Génotype non-L (D à K)
- **Clinique**
  - LGV : souvent beaucoup plus symptomatiques (formes quasi chirurgicales, pseudo-tumorales)
  - Infection non-L : pauci voire asymptomatique

# Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
  - Génotype L = LGV
  - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
  - Quelle molécule ?
  - Quelle durée ?

*J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 1290–1297  
doi:10.1093/jac/dku574 Advance Access publication 29 January 2015

## The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis

Fabian Yuh Shiong Kong<sup>1\*</sup>, Sepehr N. Tabrizi<sup>2,3</sup>, Christopher Kincaid Fairley<sup>4,5</sup>, Lenka A. Vodstrcil<sup>1,2,5</sup>,  
Wilhelmina M. Huston<sup>6</sup>, Marcus Chen<sup>5</sup>, Catriona Bradshaw<sup>5</sup> and Jane S. Hocking<sup>1</sup>

**Results:** All eight included studies were observational. The random-effects pooled efficacy for azithromycin (based on eight studies) was 82.9% (95% CI 76.0%–89.8%;  $I^2=71.0%$ ;  $P<0.01$ ) and for doxycycline (based on five studies) was 99.6% (95% CI 98.6%–100%;  $I^2=0%$ ;  $P=0.571$ ), resulting in a random-effects pooled efficacy difference (based on five studies) of 19.9% (95% CI 11.4%–28.3%;  $I^2=48.5%$ ;  $P=0.101$ ) in favour of doxycycline.

**Conclusions:** The efficacy of single-dose azithromycin may be considerably lower than 1 week of doxycycline for treating rectal chlamydia. However, the available evidence is very poor. Robust randomized controlled trials are urgently required.

# Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
  - Génotype L = LGV
  - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
  - Quelle molécule ? **Doxycycline**

# Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
  - Génotype L = LGV
  - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
  - Quelle molécule ? **Doxycycline**
  - Quelle durée ? 2 cas de figure

# Infections à *C. trachomatis*

- **Ano-rectites à Ct**
  - Génotype L = LGV
  - Génotype non-L (D à K)
- **Traitement : 2 questions**
  - Quelle molécule ? **Doxycycline**
  - Quelle durée ? **2 cas de figure**
    - **Patient symptomatique** : débuter doxycycline 200 mg/j pour au moins 7 j dans l'attente du typage, si LGV+ : au moins 3 semaines
    - **Patient asymptomatique VIH-** : doxycycline 200 mg/j pendant 7 j (meilleur qu'azithromycine)

# Infections à *C. trachomatis*

- **Infections pharyngées à Ct**
- **Problématique**
  - De plus en plus diagnostiquées avec les prélèvements multi-sites
  - Que faire ?
  - Risque de transmission très probable (par analogie aux études sur Ng)
- **Prise en charge**
  - 2 possibilités, pas d'études disponibles pour affirmer la meilleure attitude
  - Azithromycine DU (bonne diffusion attendue)
  - Doxycycline 7 j

# Syphilis

**Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un  
contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline**

Communiqué de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),  
23 novembre 2017

# Contexte

- **Problèmes de production**
- **Laboratoire Sandoz annonce rupture de stock de la spécialité Benzathine benzylpénicilline 2,4 MUI début décembre 2017**
- **Pas de Sigmacillina disponible**
- **Possibilité d'obtenir Retarpen** (transitoirement, via Pharmacie hospitalière)
- **PBG de nouveau disponible** en Pharmacie libérale à 2,4 M UI (à partir d'avril plus de possibilités)



# Propositions (en dehors neurosyphilis)

	Syphilis précoce	Syphilis tardive	Remarques
<b>BPG</b>	<b>2,4 M UI 1 IM</b>	<b>2,4 M UI 3 IM</b>	<b>1<sup>er</sup> choix</b>
<b>Doxycycline</b>	100 mg X 2/j 14 j	100 mg X 2/j 28 j	CI : < 8 ans, grossesse
<b>Ceftriaxone</b>	1 g/j 8 à 10 j	500 mg/j 28 j ? *	Alternative peu documentée, spectre large, demi-vie plus courte

# Alternatives

- **Femmes enceintes**
  - Aucune autre alternative que la pénicilline G (envisager désensibilisation si nécessaire)
- **Allergie aux bêta-lactamines**
  - Doxycycline (attention à la minocycline particulièrement sur peaux noires, DRESS)
  - Azithromycine : trop de résistances acquises (mutation A2058G)
  - Désensibilisation

# Neurosyphilis : pas de nouveautés

- **Principes**
  - Traitement prolongé car lente division des tréponèmes (~ 30h)
  - Taux tréponémicides rarement atteints dans le LCR avec la BPG
- **Traitement de référence**
  - **Pénicilline G IV** : 20 M d'unités/jour (en 6 injections ou IVSE) X 10 à 15 jours (possibilité de diffuseurs avec prestataires)
- **Cas particuliers**
  - Allergie bêta-lactamines : désensibilisation
  - Possibilité de terminer le traitement par ceftriaxone IV à domicile (Durée ? Posologie ? Peu de données)

# Place de la doxycycline

*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 553–563  
doi:10.1093/jac/dkx420 Advance Access publication 22 November 2017

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

---

## **Doxycycline in the management of sexually transmitted infections**

Hélène Peyriere<sup>1\*</sup>, Alain Makinson<sup>1,2</sup>, Hélène Marchandin<sup>3,4</sup> and Jacques Reynes<sup>1,2</sup>

# Doxycycline : l'arme à toute épreuve !

- **Rationnel**

- Bonne tolérance, bon paramètres PK/PD
- Peu de résistance (excepté Ng et Mg)
- Coût modéré et pas de pénurie d'approvisionnement

- **Indications thérapeutiques multiples**

- **UNG non documentée : 1<sup>ère</sup> ligne**
- **Syphilis non neurologique : 1<sup>ère</sup> alternative à la BPG**
- **Infections à Ct : pour toutes les localisations**
- **Infections à Mg : en 3<sup>ème</sup> ligne seulement**

- **Prophylaxie des IST ?**

Molina JM *et al.* Lancet Infect Dis. 2018

- PEP : réduction incidence syphilis (73 %) et des infections à Ct (70 %)

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**



***Bordeaux, Place de la Bourse, Miroir d'eau***