

Traitement des infections gonococciques par suite du retrait du marché de la spectinomycine : Déclaration d'orientation pour les traitements de remplacement

Révisée :
juillet 2017

Enjeu

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a été informée de l'arrêt de fabrication de la spectinomycine. Cet antimicrobien n'est donc plus offert par l'entremise du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada.

La spectinomycine est recommandée dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement* (LDCITS) comme élément d'un [traitement d'association](#) de remplacement contre les infections anogénitales à *Neisseria gonorrhoeae* chez les personnes pour qui le traitement de première intention (une céphalosporine en association avec l'azithromycine ou la doxycycline) est contre-indiqué.

Devant la [résistance accrue de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens](#), le retrait du marché de la spectinomycine pourrait limiter les efforts pour prévenir et contrôler la gonorrhée au Canada en réduisant encore davantage les options thérapeutiques.

La présente déclaration d'orientation pour les traitements de remplacement contre les infections gonococciques a été élaborée en consultation avec le [groupe de travail d'experts](#) pour les LDCITS en s'appuyant sur l'épidémiologie de ces infections au Canada et sur un [examen rapide des preuves](#).

Considérations avant le traitement

Si la culture n'a pas été effectuée lors de la première consultation et est offerte par le laboratoire local, idéalement, un écouvillon prélevé avant le traitement devrait être expédié au laboratoire pour une culture afin de déterminer la sensibilité aux antimicrobiens.

- Étant donné le fort taux de résistance à la ciprofloxacine (39 % des isolats analysés au Canada en 2015 étaient résistants), les quinolones telles que la ciprofloxacine et la lévofloxacine ne sont plus recommandées pour le traitement des infections gonococciques au Canada, sauf si :
 - une épreuve de sensibilité aux antimicrobiens peut être effectuée et la souche s'avère sensible aux quinolones

OU

- selon les données disponibles, les taux régionaux ou locaux de résistance aux quinolones sont inférieurs à 5 %

ET

- un test de contrôle (idéalement la culture) peut être effectué.

Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement

Traitements de remplacement pour les adultes et les adolescents atteints d'une infection anogénitale à *N. gonorrhoeae*

Patients infectés par une souche de *N. gonorrhoeae* résistante aux céphalosporines ou ayant déjà eu une réaction anaphylactique à la pénicilline ou une allergie aux céphalosporines

- **Azithromycine**, 2 g, p.o., en dose unique PLUS **gentamicine**, 240 mg, i.m.¹, en 2 injections distinctes de 3 mL d'une solution de 40 mg/mL.
 - Une perfusion intraveineuse de 240 mg de gentamicine en 30 minutes peut être considérée comme une autre voie d'administration possible lorsque l'injection intramusculaire est impossible.
 - L'azithromycine ne devrait pas être employée en monothérapie, car des cas de résistance ont été signalés²⁻⁵.

Pour de plus amples renseignements, consulter ci-dessous les [publications concernant les traitements de remplacement possibles](#).

Patients infectés par une souche de *N. gonorrhoeae* résistante aux macrolides ou ayant déjà eu une réaction anaphylactique aux macrolides et pour qui les céphalosporines sont contre-indiquées

- **Gentamicine** 240 mg, i.m.^{6,7}, en 2 injections distinctes de 3 mL d'une solution de 40 mg/mL
 - Une perfusion intraveineuse de 240 mg de gentamicine en 30 minutes peut être considérée comme une autre voie d'administration possible lorsque l'injection intramusculaire est impossible.

Les patients devraient recevoir un traitement d'association dans la mesure du possible.

- Si l'azithromycine n'est pas utilisée, la **doxycycline** à raison de 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours devrait être administrée à moins qu'elle soit contre-indiquée ou que le cas présente une résistance documentée à la tétracycline.

Schémas thérapeutiques par une quinolone

- **Azithromycine**, 2 g, p.o., en dose unique PLUS **ciprofloxacine**, 500 mg, p.o., en dose unique⁸⁻¹⁰
OU
- **Azithromycine**, 2 g, p.o., en dose unique PLUS **gémifloxacine**, 320 mg, p.o., en dose unique¹

Remarque :

Au moment de la publication, la gémifloxacine n'était pas vendue au Canada ni aux États-Unis. Elle devrait être commercialisée aux États-Unis, auquel cas elle sera disponible par l'entremise du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada.



Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement

Suivi

- Tous les patients traités au moyen d'un schéma de remplacement devraient être soumis à un test de contrôle (à tous les sièges positifs) par culture d'un échantillon prélevé **3 à 7 jours** après la fin du traitement.
 - Si le TAAN est le seul test de contrôle possible, il devrait être effectué **2 à 3 semaines** après le traitement pour éviter des résultats faussement positifs dus à la présence de bactéries non viables.
- Il est recommandé de répéter le dépistage 6 mois après le traitement chez les personnes atteintes d'une infection gonococcique.

Preuves étayant les recommandations relatives au traitement

Résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae*

- La résistance des infections gonococciques à la pénicilline, aux tétracyclines, aux quinolones et, plus récemment, aux céphalosporines de troisième génération injectables ou prises par voie orale (traitements de première intention actuels) connaît une hausse progressive.
- Taux récents de résistance au Canada (données non publiées du Laboratoire national de microbiologie) :
 - La proportion d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine (CMI \geq 2 mg/L) est passée de 3,3 % (127/3 809) en 2014 à 4,7 % (109/4 109) en 2015 (la majorité des isolats résistants à l'azithromycine ont été détectés dans les provinces du centre du Canada).
 - La proportion d'isolats présentant une sensibilité réduite au céfixime (CMI \geq 0,25 mg/L) est passée de 1,1 % (42/3 809) en 2014 à 1,9 % (80/4 190) en 2015.
 - La proportion d'isolats présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone (CMI \geq 0,125 mg/L) est passée de 2,7 % (101/3 809) en 2014 à 3,5 % (146/4 190) en 2015.
 - La résistance à la tétracycline a augmenté entre 2014 et 2015, passant de 47,3 % (1 809/3 809) à 56,4 % (2 364/4 190).
 - Aucun cas de résistance à la gentamicine (CMI \geq 32 mg/L) n'a encore été signalé au Canada, mais environ 95 % des isolats affichent une sensibilité intermédiaire (CMI = 8 à 16 mg/L) à la gentamicine.
- Aucune donnée concernant la résistance à la gémifloxacin n'est disponible pour les isolats canadiens.

Publications concernant les traitements de remplacement possibles

- Dans une étude prospective à deux groupes de traitement visant à comparer l'innocuité et l'efficacité d'un schéma associant la gentamicine à raison de 240 mg par voie i.m. et l'azithromycine à raison de 2 g par voie orale en dose unique et d'un schéma associant la gémifloxacin à raison de 320 mg par voie orale et l'azithromycine à raison de 2 g par voie orale en dose unique, on a obtenu un taux de guérison de 100 % à tous les sièges d'infection (anogénitale, pharyngée et rectale) avec l'association gentamicine-azithromycine, et un taux de guérison de 99,5 % avec l'association gémifloxacin-

Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement

azithromycine (*N. gonorrhoeae* a été isolé dans un écouvillon urétral prélevé lors d'une consultation de suivi)¹.

- Un essai contrôlé randomisé est en cours au Royaume-Uni pour comparer un schéma associant la ceftriaxone à raison de 500 mg par voie i.m. ou la gentamicine à raison de 240 mg par voie i.m. et l'azithromycine à raison de 1 g par voie orale en dose unique¹¹. Les résultats préliminaires de cet essai devraient être communiqués plus tard en 2017.
- Des taux de guérison de 62 à 98 % avec la gentamicine en monothérapie ont été signalés dans deux revues systématiques^{6,7}.
- Des cas de résistance croisée entre la gémifloxacine et la ciprofloxacine ont été signalés, mais, dans une étude, la gémifloxacine avait une meilleure activité contre les isolats présentant une sensibilité réduite à la ciprofloxacine¹².

Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement

Références

- (1) Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Clin Infect Dis* 2014 Oct 15;59(8):1083-1091.
- (2) Young H, Moyes A, McMillan A. Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1997 May;8(5):299-302.
- (3) Habib AR, Fernando R. Efficacy of azithromycin 1g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004 Apr;15(4):240-242.
- (4) Yuan LF, Yin YP, Dai XQ, Pearline RV, Xiang Z, Unemo M, et al. Resistance to azithromycin of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 2 cities in China. *Sex Transm Dis* 2011 Aug;38(8):764-768.
- (5) Katz AR, Komeya AY, Soge OO, Kiaha MI, Lee MV, Wasserman GM, et al. *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clin Infect Dis* 2012 Mar;54(6):841-843.
- (6) Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2012 Dec;88(8):589-594.
- (7) Hathorn E, Dhasmana D, Duley L, Ross JD. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review. *Syst Rev* 2014 Sep 19;3:104-4053-3-104.
- (8) Echols RM, Heyd A, O'Keeffe BJ, Schacht P. Single-dose ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea: a worldwide summary. *Sex Transm Dis* 1994 Nov-Dec;21(6):345-352.
- (9) Moran JS. Ciprofloxacin for gonorrhoea--250 mg or 500 mg? *Sex Transm Dis* 1996 Mar-Apr;23(2):165-167.
- (10) Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995 Apr;20 Suppl 1:S47-65.
- (11) Brittain C, Childs M, Duley L, Harding J, Hepburn T, Meakin G, et al. Gentamicin versus ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG trial): study protocol for a randomised trial. *Trials* 2016;17:10.1186/s13063-016-1683-8.
- (12) Pottumarthy S, Fritsche TR, Jones RN. Activity of gemifloxacin tested against *Neisseria gonorrhoeae* isolates including antimicrobial-resistant phenotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006 Feb;54(2):127-134.