

26 novembre 2008

Résistances aux antibiotiques : recommandations sur la prise en charge de certaines infections sexuellement transmissibles

L'Afssaps actualise ses recommandations sur le bon usage des antibiotiques dans la prise en charge d'infections sexuellement transmissibles : les urétrites et cervicites non compliquées. Cette mise à jour s'inscrit dans le cadre d'une adaptation thérapeutique pour répondre à l'augmentation des résistances du gonocoque aux antibiotiques. Les nouvelles recommandations insistent sur l'importance d'un prélèvement microbiologique systématique avant le traitement, et préconisent une nouvelle démarche d'utilisation, avec la mise en place d'un suivi des patients après le traitement.

Contexte

Les antibiotiques sont des médicaments qui s'attaquent à certaines bactéries responsables de maladies infectieuses. Au fil du temps, des agents bactériens se sont adaptés pour résister aux antibiotiques. Aujourd'hui, des classes d'antibiotiques n'ont plus d'effet pour traiter certaines maladies infectieuses.

Les urétrites et cervicites sont des infections génitales sexuellement transmissibles. Les deux agents infectieux principalement responsables de ces maladies sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*.

En 2004, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a informé l'Afssaps de l'augmentation en France de la résistance du gonocoque à un antibiotique : la ciprofloxacine qui fait partie de la classe des fluoroquinolones.

Une analyse menée par l'Afssaps en 2004-2005, a conclu que cet antibiotique pris par voie orale est largement utilisé dans le traitement des infections à gonocoque. Or, la résistance du gonocoque aux fluoroquinolones atteint des taux importants dans de nombreux pays du Sud-Est Asiatique, mais également en Europe. En France, le taux de résistance s'élevait à 9,7% en 2001/2003 et à 31% en 2004/2005.

La prescription de fluoroquinolones pouvant conduire à des échecs thérapeutiques fréquents et contribuer à la transmission des souches de gonocoques résistantes à ce traitement, il paraissait nécessaire d'établir une nouvelle démarche pour le traitement de ces infections sexuellement transmissibles.

Les recommandations de 2005

En septembre 2005, l'Afssaps a diffusé une Mise au point sur le traitement antibiotique des urétrites et cervicites non compliquées, proposant une approche antibiotique dirigée contre le gonocoque et *Chlamydia trachomatis*

La mise au point recommandait l'association systématique d'un traitement anti-gonococcique monodose (1 seule prise journalière) à un traitement anti-*Chlamydia*, le traitement anti-gonococcique n'étant pas actif sur *Chlamydia trachomatis*,

➤ Traitement anti-gonococcique

Les traitements monodoses permettent une rapide interruption de la contagiosité, de même qu'une administration possible lors d'une consultation ce qui favorise l'observance du traitement :

- ceftriaxone (250 mg ou 500 mg, par voie injectable) en première intention. La ceftriaxone (céphalosporine), permet de traiter les souches de gonocoque résistantes aux fluoroquinolones et aux pénicillines. En France, aucune souche de gonocoque résistante à la ceftriaxone n'a été isolée ;
- céfixime (céphalosporine) en deuxième intention, moins actif que la ceftriaxone, il a conduit à des échecs thérapeutiques ;

- spectinomycine (aminoside), en cas de contre-indication aux bêta-lactamines, famille dont font partie les céphalosporines. Même si la résistance du gonocoque à la spectinomycine n'a pas encore été observée en France et reste encore rare à l'étranger, les échecs cliniques en cas de localisation pharyngée ne sont pas compatibles avec l'utilisation de cet antibiotique en traitement de première intention ;
 - la ciprofloxacine était citée dans la mise au point de 2005. Elle était néanmoins marginalisée au regard des autres options thérapeutiques, compte tenu d'une résistance émergente.
- Traitement anti-*Chlamydia* : azithromycine (1 g en monodose) ou doxycycline (200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours).

2008 : Nouveau signal provenant de la surveillance épidémiologique microbiologique

En 2008, l'InVS [1] a signalé une recrudescence générale des infections sexuellement transmissibles. Selon une analyse effectuée sur des données recueillies en 2006, près d'une souche de gonocoque sur deux est résistante à la ciprofloxacine.

Cette situation a conduit l'Afssaps à procéder à une nouvelle évaluation afin d'analyser les motifs possibles de cette augmentation de la résistance. Un groupe d'experts, composé d'épidémiologistes, de microbiologistes, d'infectiologues et de praticiens exerçant dans des centres de dépistage d'infections sexuellement transmissibles, a analysé les nouvelles données disponibles notamment microbiologiques et a conclu à la nécessité de revoir la prise en charge des patients.

Utilisation des antibiotiques face au risque épidémiologique : actualisation

Outre la problématique de la résistance du gonocoque aux quinolones, une diminution de la sensibilité du gonocoque aux céphalosporines (céfixime, ceftriaxone) a été constatée. Des souches de gonocoque résistantes au céfixime, responsables d'échecs thérapeutiques, ont été observées au Japon, en Inde et en Grèce, de même des souches moins sensibles à la ceftriaxone ont été observées en Grèce, au Portugal, et à un moindre degré en France.

Aussi il est indispensable d'effectuer un prélèvement microbiologique avant le traitement antibiotique, avec demande de réalisation d'un antibiogramme, examen qui juge la sensibilité des bactéries à l'antibiotique. Les résultats de cet examen permettent de réajuster, le cas échéant, le choix de l'antibiotique. De plus, un suivi après traitement s'impose pour s'assurer de la bonne réponse clinique.

Depuis la mise au point de 2005, des modifications sur le traitement anti-gonococcique s'avèrent nécessaires au regard de l'évolution épidémiologique.

➤ La mise au point actualisée insiste sur l'importance d'un prélèvement microbiologique avec demande de réalisation d'un antibiogramme, avant le traitement antibiotique, devant toute suspicion d'urétrite ou cervicite. Dès le prélèvement effectué, le médecin doit prescrire à son patient un traitement antibiotique probabiliste (initiation du traitement antibiotique avant les résultats de l'antibiogramme) associant un traitement anti-gonococcique et anti-*Chlamydia*.

➤ Par rapport à la mise au point établie en 2005, les modifications apportées en 2008 au traitement anti-gonococcique consistent en :

- ceftriaxone : la dose recommandée est de 500 mg. La diminution de la sensibilité du gonocoque à la ceftriaxone rend inadaptée la dose plus basse de 250 mg du schéma posologique initialement proposé en 2005 ;
- céfixime : à utiliser uniquement en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par injection ;
- ciprofloxacine : suppression du traitement antibiotique probabiliste en raison de la stabilité du fort niveau de résistance du gonocoque aux fluoroquinolones.

A noter qu'aucune modification n'a été jugée nécessaire quant à la prise de spectinomycine qui reste recommandée en cas de contre-indication aux bêta-lactamines.

Le tableau suivant résume de façon comparative l'évolution des recommandations thérapeutiques entre 2005 et 2008 :

[1] Gallay A, Bouyssou-Michel A., Lassau F., Basselier B., Sednaoui P., Laboratoires du réseau Renago. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006: progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2008 ; 5-6 : 33-36.

Choix Antibiotique	2005	Actualisation 2008
Ceftriaxone	1 ^{ère} intention 250 ou 500 mg en monodose IV ou IM	500 mg en monodose IV ou IM
Cefixime	2 ^{ème} intention 400 mg en une prise orale unique	Uniquement en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie injectable 400 mg en une prise orale unique.
Spectinomycine	En cas de contre-indication aux bêta-lactamines 2 g en une seule injection IM	Inchangé
Ciprofloxacine	Recours possible	Inadapté au regard du niveau de résistance aux fluoroquinolones en France

➤ Aucune modification n'a été apportée au traitement anti-*Chlamydia* ; les recommandations de 2005 demeurent : azithromycine ou doxycycline.

Les pénicillines, les cyclines (dont la doxycycline), les fluoroquinolones ne doivent plus être utilisées pour le traitement de première intention des urétrites et cervicites à gonocoque.

Les recommandations préconisent des consultations de suivi à 3 jours si les symptômes persistent (pour adapter le traitement aux résultats de l'antibiogramme si nécessaire), et à 7 jours systématiquement (pour notamment vérifier la guérison clinique et effectuer si besoin un contrôle microbiologique).

La prise en charge concerne non seulement le patient mais aussi le ou les partenaire(s) récent(s) et /ou habituel(s).

Diffusion de la recommandation et suivi

Les explications de la démarche de prise en charge thérapeutique doivent être largement diffusées afin d'obtenir une meilleure adhésion aux changements de conduite à tenir :

- traitement de première intention par voie injectable (ceftriaxone) alors qu'un traitement par voie orale par ciprofloxacine était habituellement proposé,
- encadrement du traitement antibiotique : préalablement par le prélèvement microbiologique avec demande d'antibiogramme, et ensuite par la(les) consultation(s) de suivi.

Un groupe d'experts épidémiologistes, microbiologistes, infectiologues, médecins généralistes, urgentistes, dont certains ont participé à l'élaboration de ces recommandations, a été impliqué dans une réflexion visant à identifier l'ensemble des professionnels de santé concernés par ces recommandations et les modes de diffusion.

Une étude va être mise en place pour mesurer l'impact de cette recommandation.