

Mise au point

Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées

Actualisation – Octobre 2008

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



MESSAGES CLÉS

- **L'évolution de la résistance du gonocoque aux quinolones ainsi que sa diminution de sensibilité aux céphalosporines imposent d'actualiser la prise en charge des urétrites et cervicites non compliquées.**
- Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement : un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable.
- Les pénicillines, les cyclines (dont la doxycycline), les fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine) ne doivent plus être utilisées pour le traitement de première intention des urétrites et cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*.
- Le traitement anti-gonococcique repose sur la ceftriaxone. La spectinomycine est utilisée en cas de contre-indication aux bêta-lactamines et le céfixime en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale.
- Un traitement anti-*Chlamydia* doit être systématiquement associé.

Introduction

► Au cours des infections sexuellement transmissibles, notamment des urétrites et cervicites non compliquées, les deux agents infectieux le plus souvent isolés en France sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, seuls ou associés entre eux dans de nombreux cas.

► En raison de l'augmentation de la résistance du gonocoque aux fluoroquinolones (9,7 % en 2001/2003 et 31 % en 2004/2005), une mise au point de l'Afssaps (2005) avait abouti à l'établissement d'une nouvelle stratégie de traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Ainsi, la ciprofloxacine qui avait été largement utilisée en traitement probabiliste des urétrites n'était plus recommandée en première intention.

Les céphalosporines de 3^e génération (ceftriaxone ou céfixime) sont actuellement proposées dans le traitement probabiliste des urétrites.

► Non seulement le niveau de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux fluoroquinolones reste stable (43,2 % en 2006 et 39 % en 2007), mais dans plusieurs pays une augmentation des souches de gonocoques résistantes aux céphalosporines comme le céfixime (Japon, Inde, Grèce) et des souches moins sensibles à la ceftriaxone (Grèce, Portugal) a été rapportée.

En France, même s'il n'a pas encore été isolé de souches résistantes à la ceftriaxone, on a observé en 2004-2005 un glissement des CMI vers des valeurs plus élevées atteignant presque le seuil de 0,25 mg/l au-delà duquel une souche est dite résistante.

► Aussi, une actualisation de la stratégie de prise en charge thérapeutique des urétrites et cervicites non compliquées s'impose.

Diagnostic des urétrites et cervicites non compliquées

- ▶ Les urétrites et cervicites non compliquées doivent être recherchées devant tout signe clinique évocateur d'une infection génitale basse :
 - chez l'homme : urétrite avec écoulement urétral, dysurie, brûlures mictionnelles ;
 - chez la femme : cervicite avec leucorrhées, dysurie, dyspareunie.

- ▶ Les localisations pharyngée ou ano-rectale sont des atteintes extra-génitales non compliquées, associées ou non à une urétrite ou une cervicite ; elles ne doivent pas être considérées comme des formes disséminées.

- ▶ Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement. Un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable et permet :
 - de confirmer le diagnostic en isolant l'agent responsable ;
 - de réaliser un antibiogramme qui permettra, si nécessaire, une adaptation du traitement antibiotique probabiliste prescrit ;
 - de surveiller l'épidémiologie de ces infections.

Quelles sont les bases du choix du traitement antibiotique probabiliste ?

► Les traitements probabilistes dans les urétrites et cervicites non compliquées sont des traitements monodoses :

- ils permettent d'interrompre rapidement la contagiosité ;
- ils ne sont pas indiqués dans les formes compliquées ou disséminées (bactériémie, arthrite, prostatite, orchio-épididymite, salpingite...) ;
- ils sont administrables lors d'une consultation, ce qui favorise l'observance et limite la pression antibiotique, facteur de résistance.

► La stratégie antibiotique doit être dirigée en tout premier lieu contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* puisque ce sont les deux bactéries le plus fréquemment en cause.

► Le pourcentage de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la pénicilline et aux tétracyclines augmente chaque année. En 2006, la proportion de souches avec une résistance de haut niveau était de 11,2 % à la pénicilline et de 18 % à la tétracycline. Les pénicillines et les cyclines (dont la doxycycline) ne doivent donc plus être utilisées pour le traitement des infections à gonocoque.

► L'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine est actuellement rapide et atteint des taux élevés (40 % des souches en France en 2007). Ces données font qu'un traitement par ciprofloxacine ne doit être utilisé que sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique, situation difficilement compatible avec un traitement probabiliste.

Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones. De plus, ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis-à-vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

► Les traitements monodoses efficaces vis-à-vis des souches de gonocoques résistantes aux fluoroquinolones sont, en fonction des données issues de l'épidémiologie actuelle :

- certaines bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfixime)
 - la ceftriaxone (par voie intra-musculaire ou intra-veineuse) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes aux pénicillines. Aucune souche résistante à la ceftriaxone n'a été isolée en France. L'administration par voie injectable de ceftriaxone, souvent pratiquée en consultation, offre une meilleure garantie d'observance, notion qui doit être prise en compte pour la population concernée.
 - le céfixime (par voie orale) est moins bactéricide que la ceftriaxone. Sa biodisponibilité est variable. Des échecs thérapeutiques ont été décrits avec le céfixime pour des souches de *Neisseria gonorrhoeae* nécessitant des CMI $\geq 0,5$ mg/l. La sensibilité des gonocoques au céfixime doit être systématiquement vérifiée.
- un aminoside : la spectinomycine (par voie intra-musculaire)
 - la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine n'a pas encore été observée en France (entre 1986 et 2002) et reste encore rare à l'étranger. Même si les données microbiologiques sont rassurantes, il n'en demeure pas moins que les échecs cliniques décrits sous spectinomycine en cas de localisation pharyngée (échec dans un cas sur deux), ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

► Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Aussi, du fait de fréquentes co-infections, il est recommandé d'y associer un traitement anti-*Chlamydia* :

- azithromycine en dose unique,
- ou cycline en traitement standard.

Comment traiter ?

La prise en charge doit également intéresser le ou les partenaire(s) récent(s) et /ou habituel(s).

Le prélèvement bactériologique est indispensable, avec réalisation d'un antibiogramme.

L'établissement d'un dialogue entre le praticien et son patient, sur les pratiques sexuelles et leurs risques ainsi que sur la façon de les prévenir, est indispensable.

1 – Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique probabiliste doit être mis en œuvre aussitôt après le prélèvement.

Le schéma suivant est recommandé :

► **traitement anti-gonococcique :**

- ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (intra-musculaire ou intra-veineuse) ;
- en cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intra-musculaire ;
- en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.

► **associé au traitement anti-*Chlamydia***

- azithromycine : 1 g en monodose ;
- ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

2 – Autres mesures – prévention

- ▶ Des sérologies (syphilis, infection à VIH, hépatite B, hépatite C) sont à pratiquer en tenant compte des délais de séro-conversion.
- ▶ La vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à tout patient non immunisé.
- ▶ Les rapports protégés (utilisation de préservatifs) doivent être préconisés :
 - pendant 7 jours après un traitement en dose unique ou jusqu'à la fin d'un traitement en plusieurs prises et jusqu'à disparition des symptômes ;
 - systématiquement avec tout partenaire occasionnel ou inconnu.

3- Consultations de suivi

- ▶ **à J3, si les symptômes persistent**
 - le patient doit être informé qu'il doit impérativement revenir en consultation si les symptômes persistent au 3^e jour, pour adapter le traitement aux résultats de l'antibiogramme, si nécessaire.
- ▶ **à J7, systématiquement, pour**
 - vérifier la guérison clinique ;
 - effectuer un contrôle microbiologique de guérison, notamment en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone ;
 - donner les résultats des sérologies ;
 - donner des conseils de prévention.

L'Afssaps a actualisé cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe d'experts présidé par T. Debord (Saint-Mandé) et composé de :

J. Beytout (Clermont-Ferrand), J.D. Cavallo (Saint-Mandé), S. Fournier (Paris), A. Gallay (InVS), M. Janier (Paris), T. Lecompte (Vandœuvre-les-Nancy), P. Sednaoui (Paris).

La coordination rédactionnelle a été réalisée par :

A. Castot (Afssaps), N. Dumarcet (Afssaps), I. Pellanne (Afssaps).

Ce document a été présenté au Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux du 13 octobre 2008 présidé par R. Cohen.

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 24 octobre 2008 présidée par D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :
www.afssaps.fr



143/147, bd Anatole-France – F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.fr