



Canada's source for
HIV and hepatitis C
information

La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

Nouvelles-CATIE

Des bulletins de nouvelles concis en matière de VIH et d'hépatite C de CATIE.

Des échecs thérapeutiques contre une ITS émergente suscitent de l'inquiétude

10 octobre 2013

Transmise par voie sexuelle, la bactérie *Mycoplasma genitalium* (MG) peut causer de l'inflammation dans les voies urinaires et génitales de l'homme et de la femme. Ce microbe serait aussi à l'origine d'autres problèmes, dont certains cas d'arthrite et la maladie inflammatoire pelvienne et l'infertilité chez la femme. Pour en savoir plus, veuillez consulter le [bulletin précédent de Nouvelles CATIE](#).

Un mot sur le dépistage de l'infection à MG

Contrairement aux autres infections transmissibles sexuellement (ITS) comme la gonorrhée, les tests de résistance utilisés pour les mycoplasmes sont très compliqués. Certains laboratoires ont recours aux tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour détecter la bactérie MG. Or les TAAN sont inutiles pour déceler la résistance aux antibiotiques, et la détection de la bactérie MG par les TAAN ne se fait généralement pas en dehors des laboratoires de recherche. De plus, les techniques utilisées pour évaluer la résistance de la bactérie MG aux antibiotiques ne sont pas largement disponibles.

Résistance croissante aux antibiotiques

Depuis une décennie, l'antibiotique azithromycine se montre généralement efficace contre l'infection à MG. Toutefois, à en croire des rapports provenant de plusieurs pays à revenu élevé, dont l'Australie, le Danemark, la France, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis, l'infection à MG aurait récemment acquis une résistance à l'azithromycine. Dans certaines régions, l'azithromycine est efficace contre 40 % des cas d'infection à MG seulement. Bien que des expériences de laboratoire sur la bactérie MG portent à croire qu'un autre antibiotique appelé doxycycline empêche la croissance de celle-ci, les taux de guérison sont généralement faibles lorsque les personnes atteintes de MG sont traitées par doxycycline.

L'antibiotique moxifloxacine (Avelox) s'est déjà révélé une bonne option de traitement pour l'infection à MG. Des rapports faisant état d'échecs thérapeutiques liés à la moxifloxacine ont toutefois vu le jour dernièrement. Quoique peu nombreux à l'heure actuelle, les rapports d'échecs thérapeutiques sous moxifloxacine sont inquiétants parce qu'on ne sait pas clairement ce qui reste comme options de traitement. De plus, dans certains cas, les médecins ont de la difficulté à cerner l'origine de la résistance de la bactérie MG aux antibiotiques. Les raisons éventuelles de la résistance incluent les suivantes :

- La bactérie MG porte dans ses gènes des mutations qui lui confèrent une protection contre les antibiotiques.
- Les patients ne prennent pas les antibiotiques en suivant les prescriptions à la lettre.
- Les patients se font réinfecter par leur(s) partenaire(s) sexuel(s).

Dans ce bulletin de *Nouvelles CATIE*, nous examinons la recherche sur les échecs thérapeutiques associés à la moxifloxacine et une option de traitement future possible.

Détails de l'étude

Des chercheurs à Sydney, en Australie, ont récemment examiné les données et échantillons de liquides recueillis entre février 2008 et novembre 2011 auprès des patients de cliniques de santé sexuelle. L'étude a porté particulièrement sur 400 personnes qui s'étaient fait soigner pour des symptômes associés à l'infection à MG, telle

l'urétrite. Les dépistages ont révélé qu'aucune d'entre elles n'avait la gonorrhée ou la chlamydia.

Au cours de la période à l'étude, 53 participants ont reçu un diagnostic d'infection à MG. Trente-deux participants ont fourni des échantillons de liquides contenant de la bactérie MG qu'il était possible de soumettre à des analyses moléculaires. Spécifiquement, les chercheurs s'intéressaient à détecter la présence de matériel génétique de MG portant des mutations géniques associées à la résistance aux macrolides, soit la classe de médicaments incluant l'azithromycine, l'érythromycine et la clarithromycine.

Résultats

Sur les 32 participants en question, 15 (47 %) étaient porteurs de gènes de MG conférant une résistance à l'azithromycine et aux médicaments apparentés. Les chercheurs ont constaté une association significative entre cette résistance et l'usage antérieur d'azithromycine en une seule dose de 1 gramme pour le traitement des symptômes d'une infection des voies urinaires. La présence de MG portant ces gènes n'a pas été associée aux facteurs suivants :

- contact avec un travailleur ou une travailleuse du sexe
- contact sexuel à l'étranger
- contact sexuel entre deux hommes

Les chercheurs ont également découvert quatre cas où des participants n'ayant jamais reçu d'azithromycine avaient une souche de MG portant les gènes associés à la résistance à ce médicament. Ce résultat porte à croire que les souches en question ont été transmises sexuellement.

Pour les personnes ayant subi un échec thérapeutique sous azithromycine, le personnel des cliniques a prescrit de la moxifloxacine à raison de 400 mg par jour pendant sept à dix jours.

Les techniciens ont décelé une résistance à la moxifloxacine (et aux médicaments semblables comme la ciprofloxacine) chez 19 % des participants, même si aucun d'entre eux n'avait été exposé à la moxifloxacine ou aux médicaments apparentés dans le passé.

Il n'y avait pas d'association significative entre la présence de MG portant les gènes conférant la résistance à la moxifloxacine et aux médicaments apparentés et l'incapacité de la moxifloxacine de traiter les cas d'infection à MG de ce genre. Dans la majorité des cas d'ITS, lorsque les chercheurs souhaitent prouver qu'un microbe est résistant à un ou à plusieurs antibiotiques, ils le font croître en culture dans le laboratoire en présence de différentes concentrations d'antibiotiques. Toutefois, comme cette méthode est difficile à réaliser avec la bactérie MG, une analyse génétique a été nécessaire pour détecter la résistance. Soulignons que les participants atteints de MG qui n'étaient pas porteurs de gènes résistants ont tous guéri grâce au traitement à la moxifloxacine.

Déterminer le problème

Les chercheurs ont été consternés de découvrir que des souches de la bactérie MG résistantes à l'azithromycine, et dans une moindre mesure à la moxifloxacine, circulaient dans la ville de Sydney. En guise d'explication possible du taux élevé de résistance à l'azithromycine découvert, les chercheurs ont montré du doigt l'utilisation antérieure répandue de l'azithromycine en une seule dose de 1 gramme pour traiter les cas soupçonnés d'infection à MG. De plus, les chercheurs de Sydney ont souligné que leur étude était de relativement faible envergure, ce qui veut dire que les cas de MG résistants à l'azithromycine et aux antibiotiques apparentés étaient probablement plus nombreux que les données de cette étude australienne ne le laissent croire.

Que faut-il faire?

Les chercheurs de Sydney ont affirmé que « la pratique actuelle qui consiste à traiter l'urétrite non liée à la gonorrhée par une seule dose de 1 gramme d'azithromycine... contribue probablement à augmenter la résistance aux macrolides par *M. genitalium* et à causer l'échec de l'azithromycine ». Des chercheurs suédois réalisant des études distinctes sur la réponse de MG au traitement ont recommandé que la durée de la prise d'azithromycine soit augmentée (à cinq jours) pour traiter l'infection à MG.

À cause des facteurs suivants, entre autres, le personnel des cliniques de santé sexuelle dispose de peu d'options

face aux cas soupçonnés d'infections des voies urinaires liées à MG :

- MG devient de plus en plus résistant à l'azithromycine utilisée en une seule dose de 1 gramme.
- Les tests permettant de déceler la résistance de MG ne sont pas largement disponibles ou utilisés de façon routinière.
- L'utilisation d'un traitement de cinq jours à l'azithromycine pour l'infection à MG n'a pas été évaluée dans un essai clinique bien conçu visant à comparer son efficacité à celle du traitement plus court reposant sur une seule dose de 1 gramme.
- Il existe une formulation à libération prolongée contenant 2 grammes d'azithromycine (vendue sous le nom de Zmax SR), mais il n'y a pas de données d'essais cliniques concernant son efficacité contre l'infection à MG.
- La moxifloxacine pourrait être prescrite à la place de l'azithromycine, mais les données concernant l'éventuelle résistance de MG à cet antibiotique sont insuffisantes. De plus, advenant l'échec de la moxifloxacine, il n'existe pas d'autres options bien établies.

À la lumière de ces facteurs et d'autres, l'équipe de Sydney réclame plus de recherches sur l'infection à MG, ainsi que la mise à l'épreuve de nouvelles thérapies.

La solithromycine fait son entrée

À l'heure actuelle, un antibiotique qui pourrait jouer un rôle dans le traitement futur de l'infection à MG est en cours de développement, pourvu qu'il réussisse les études de phase III et qu'il obtienne l'approbation des agences de réglementation.

Basée aux États-Unis, la compagnie Cempra Pharmaceuticals est en train de mettre au point un nouvel antibiotique de la classe des macrolides auquel ils ont donné le nom de solithromycine (CEM-101). Le développement de ce médicament vise principalement le traitement de la pneumonie bactérienne. Il n'empêche que les expériences de laboratoire laissent croire qu'il pourrait être utile contre plusieurs microbes, dont les suivants :

- chlamydia
- gonorrhée
- MG

Données d'innocuité à ce jour

Dans le cadre d'une étude randomisée à double insu de phase II menée auprès de 132 participants, les chercheurs ont comparé la solithromycine administrée à raison de 800 mg le premier jour, suivi de 400 mg par jour pendant quatre jours consécutifs, aux effets d'un autre antibiotique appelé lévofloxacine, à raison de 750 mg par jour pendant cinq jours consécutifs. Les deux médicaments se prenaient par voie orale.

Les résultats portent à croire que la solithromycine agit plus efficacement que la lévofloxacine tout en provoquant moins d'effets secondaires, soit 30 % avec la solithromycine comparativement à 46 % avec la lévofloxacine. La majorité des effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée (principalement des nausées et diarrhées). Plusieurs participants ont dû abandonner l'étude à cause d'effets secondaires liés à la lévofloxacine, alors qu'aucun participant n'a quitté l'étude à cause d'effets secondaires liés à la solithromycine.

Un essai clinique d'envergure de phase III est en cours aux États-Unis, au Canada, en Amérique latine et en Europe pour comparer la solithromycine à la moxifloxacine pour le traitement de la pneumonie bactérienne.

Gonorrhée

Autrefois facile à traiter par la pénicilline, la ciprofloxacine ou l'azithromycine, la gonorrhée a acquis une résistance à de nombreux médicaments. Au Canada et dans quelques autres pays à revenu élevé, le traitement de préférence pour la gonorrhée a changé depuis plusieurs années pour devenir soit la ceftriaxone (particulièrement pour les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et les personnes susceptibles d'avoir des bactéries causant la gonorrhée dans la gorge), soit la céfixime orale (Suprax) en une seule dose élevée. Pour en savoir plus sur les options de traitement de la gonorrhée et la résistance, lisez cet autre bulletin de [Nouvelles CATIE](#).

La compagnie Cempra a collaboré avec des chercheurs de Toronto pour mener des expériences de laboratoire sur les bactéries causant la gonorrhée. Lors des expériences en question, la solithromycine a fait preuve d'une activité

anti-gonorrhée environ quatre fois plus forte que celle de l'azithromycine.

Selon Cempira, une seule dose de solithromycine a réussi à guérir la gonorrhée chez 22 participants à un essai clinique de phase II mené aux États-Unis.

M. genitalium

Des chercheurs au Danemark ont signalé que 40 % des cas d'infection à MG étaient maintenant résistants au traitement à l'azithromycine. Lors d'expériences de laboratoire sur la bactérie MG et des antibiotiques, les chercheurs ont constaté que la solithromycine agissait mieux que n'importe lequel des antibiotiques suivants :

- azithromycine
- ciprofloxacine
- doxycycline
- moxifloxacine

Cependant, lors d'expériences menées sur des souches de MG résistantes à l'azithromycine, environ 85 % des souches en question ont répondu au traitement par solithromycine.

Vers l'avenir

Grâce à son large spectre d'activité contre différentes ITS, la solithromycine aurait potentiellement plusieurs usages, du moins contre la chlamydia, la gonorrhée, l'infection à MG et peut-être même la syphilis. Il faut cependant que la solithromycine soit d'abord approuvée pour l'indication principale souhaitée, soit la pneumonie bactérienne, avant que des essais cliniques d'envergure puissent être menés auprès de volontaires atteints d'ITS, afin que les médecins puissent apprendre comment utiliser ce médicament le plus efficacement possible. Entre-temps, la meilleure façon de prévenir la transmission de la bactérie MG (et de la gonorrhée, de la chlamydia, du VIH et de nombreuses autres ITS) continue d'être l'utilisation correcte et régulière du condom.

Remerciement

Nous tenons à remercier Marc Steben, MD, de l'Institut national de santé publique du Québec pour sa collaboration précieuse à la préparation de ce bulletin.

—Sean R. Hosein

RÉFÉRENCES :

1. Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011 Jul;24(3):498-514.
2. Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. Mycoplasma genitalium, an emerging sexually transmitted pathogen. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012 Sep;42(9):381-92.
3. Chrisment D, Machelart I, Wirth G, et al. Reactive arthritis associated with Mycoplasma genitalium urethritis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013; *in press*.
4. Chrisment D, Charron A, Cazanave C, et al. Detection of macrolide resistance in Mycoplasma genitalium in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Nov;67(11):2598-601.
5. Hamasuna R. Mycoplasma genitalium in male urethritis: diagnosis and treatment in Japan. *International Journal of Urology*. 2013 Jul;20(7):676-84.
6. Gillespie CW, Manhart LE, Lowens MS, et al. Asymptomatic urethritis is common and is associated with characteristics that suggest sexually transmitted etiology. *Sexually Transmitted Diseases*. 2013 Mar;40(3):271-4.
7. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jun 15;48(12):1649-54.
8. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Apr;56(7):934-42.
9. Short VL, Totten PA, Ness RB, et al. Clinical presentation of Mycoplasma genitalium infection versus Neisseria gonorrhoeae infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jan

1;48(1):41-7.

10. Edlund M, Blaxhult A, Bratt G. The spread of *Mycoplasma genitalium* among men who have sex with men. *International Journal of STD and AIDS* . 2012 Jun;23(6):455-6.
11. Cazanave C, Lawson-Ayayi S, Hessamfar M, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* among HIV-infected women, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales CO3 Aquitaine Cohort, France. *Sexually Transmitted Infections* . 2013 Aug;40(8):653-4.
12. Couldwell DL, Tagg KA, Jeoffreys NJ, et al. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *International Journal of STD and AIDS* . 2013 Oct;24(10):822-8.
13. Anagrus C, Loré B, Jensen JS. Treatment of *Mycoplasma genitalium* . Observations from a Swedish STD clinic. *PLoS One*. 2013 Apr 8;8(4):e61481.
14. Jensen JS, Fernandes P, Unemo M. Molecular mechanisms of solithromycin resistance in *Mycoplasma genitalium*. In: Program and abstracts of the 53rd *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 10-13 September, 2013, Denver, U.S. Abstract C1-1578.
15. Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* . 2013 Jun;57(6):2526-34.
16. Mallegol J, Fernandes P, Seah C, Determination of in vitro activity of solithromycin at different pHs and its intracellular activity tested against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* from a laboratory collection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* . 2013; *in press* .
17. B.J. Molini, L.C. Tantaló, S.L. Brandt, et al. Efficacy of solithromycin for treatment of experimental syphilis infection. In: Program and abstracts of the 52nd *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9-12 September, San Francisco, U.S. Abstract B1301.

Produit par:



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, Bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation du VIH, de l'hépatite virale et de toute autre infection. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de drogues illégales.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

© CATIE

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Disponible en ligne à

<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2013-10-10/echecs-therapeutiques-contre-its-emergente-suscitent-inquietude>