

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence des
modes d'intervention en santé

Pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus

Rédaction

Mélanie Turgeon

Collaboration

Carole Poisson

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Direction

Catherine Truchon

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (CEC-UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 9 juin 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Mélanie Turgeon, M. Sc.

Collaboratrice interne

Caroline Poisson, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Bin Chen, *tech. doc.*

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Renaud Lussier

Soutien administratif

Ginette Petit

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87095-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus (État des connaissances) rédigé par Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2020. 19 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

D^r Maxim R. Éthier, médecin de famille, clinique médicale Quorum, Montréal

M. Jean-François Provencher, pharmacien, Pharmacie Proximed Danielle Desroches et Martin Gilbert et Hôpital de Verdun, Montréal

D^{re} Judith Fafard, médecin microbiologiste-infectiologue, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec et Clinique médicale Quorum, Montréal

M^{me} Stéphanie Michaud, infirmière clinicienne, coordonnatrice, Clinique ITSS Sécure de La Cité Médicale, Québec

D^{re} Leighanne Parkes, médecin microbiologiste-infectiologue, Hôpital général juif, Montréal

D^r Navid Zahedi Niaki, médecin de famille, Clinique médicale l'Actuel, Montréal

Lecteurs externes

D^{re} Khadija Benomar, médecin de famille, clinique médicale Quorum, Montréal

D^{re} Annie-Claude Labbé, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M. Frédéric Poitras, pharmacien, Groupe Hébert, Ferlatte Pharmaciens, Québec

Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin, Certification du Collège des médecins de famille du Canada

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, IPS en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal — Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, pharmacien, pharmacie Gagnon et Lessard

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier D^{re} Isabelle Tétrault pour son rôle d'informatrice clé lors de l'interprétation des résultats de l'état des connaissances sur la pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus.

Déclaration d'intérêts

L'auteure de ce rapport déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les conflits d'intérêts suivants ont été déclarés par les membres du comité consultatif ou par les lecteurs externes :

D^r Maxim R. Éthier : propriétaire d'une clinique spécialisée en ITSS et d'un centre d'autoprélèvement (Clinique Quorum et centre Prélib), dans lesquels il n'a aucun bénéfice direct.

M. Jean-François Provencher : versement d'honoraires de la part de la compagnie générique Jamp Pharma pour la réalisation d'une vidéo éducative sur la prophylaxie préexposition (VIH).

D^{re} Annie-Claude Labbé : contrat d'évaluation de technologie, via le laboratoire de l'HMR, octroyé par la compagnie Roche sans avantage personnel (2016); honoraires de conférencière pour les Journées de pharmacologie de l'UdeM, les Jafa de l'AMMIQ, le symposium du PNMVH, les Journées de pédiatrie de 1^{re} ligne du CHU Sainte-Justine, les congrès de la FMOQ, des activités de formation continue de l'AMOM; remboursement de voyage d'AMMI Canada pour une conférence dans un symposium financé par Hologic (2017); membre du groupe de travail d'experts des Lignes directrices canadiennes sur les ITSS (non rémunérée) et du Comité sur les infections transmises sexuellement et par le sang (CITSS) à l'INSPQ (rémunérée).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| RÉSUMÉ..... | I |
| SUMMARY..... | IV |
| SIGLES ET ABRÉVIATIONS | VI |
| INTRODUCTION | 1 |
| 1. MÉTHODOLOGIE | 2 |
| 1.1. Questions d'évaluation..... | 2 |
| 1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique..... | 3 |
| 1.3. Sélection des publications..... | 3 |
| 1.4. Appréciation des publications | 4 |
| 1.5. Extraction de l'information..... | 4 |
| 1.6. Analyse et synthèse des données | 4 |
| 1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique..... | 4 |
| 1.8. Validation..... | 5 |
| 2. RÉSULTATS | 6 |
| 2.1. Description des études repérées | 6 |
| 2.2. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie | 6 |
| 2.3. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie..... | 10 |
| 2.4. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie | 14 |
| 2.5. Effet de l'antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur la progression de la résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aux céphalosporines de 3ème génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime | 14 |
| DISCUSSION..... | 15 |
| CONCLUSION..... | 17 |
| RÉFÉRENCES | 18 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-----------|--|----|
| Tableau 1 | Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques..... | 3 |
| Tableau 2 | Appréciation de la qualité de la preuve scientifique | 5 |
| Tableau 3 | Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 8 |
| Tableau 4 | Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 12 |

RÉSUMÉ

Introduction

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de la mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), volet sur les infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. Pour cette mise à jour, un aspect du traitement des infections gonococciques a soulevé des questions pour lesquelles la consultation des études primaires a été nécessaire.

Actuellement, la version 2018 du GUO de l'INESSS recommande, pour le traitement des infections confirmées à *Neisseria gonorrhoeae* chez les personnes non allergiques, une bithérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine. Les experts ayant travaillé à l'élaboration de la version 2019 du guide de pratique clinique (GPC) de la British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) se sont questionnés sur la pertinence de cette bithérapie et leur GPC recommande dorénavant, pour le traitement des infections gonococciques, l'utilisation de la ceftriaxone en monothérapie en première intention lorsque la susceptibilité aux antibiotiques est inconnue. À l'instar de la BASHH, l'INESSS s'est questionné sur la pertinence de cette bithérapie, plus particulièrement sur la place de l'azithromycine, dans un contexte où l'évolution de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à plusieurs antibiotiques limite de plus en plus les options de traitement.

Dans ce contexte, une revue systématique de la littérature a donc été nécessaire afin de se positionner concernant les options de traitement à privilégier pour les infections confirmées à *N. gonorrhoeae*.

Méthodologie

Quatre questions d'évaluation ont été formulées dans le cadre de cette revue systématique :

1. Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?
2. Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?
3. Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?

4. Pour le traitement d'une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus, est-ce que l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine pourrait retarder la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime?

La recherche de l'information scientifique relative à l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données et a été limitée à certains types de publications en français ou en anglais. Les bibliographies des documents retenus ont aussi été consultées. La qualité de ces documents a été évaluée indépendamment par deux professionnels scientifiques à l'aide d'un outil dont la validité est reconnue, soit l'outil d'évaluation *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* adapté aux études de cohorte. Les résultats ont été extraits de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide de grilles préétablies et sont présentés sous forme d'une synthèse narrative. Pour chaque paramètre de résultat analysé, la qualité de l'ensemble de la preuve scientifique a été évaluée selon quatre critères prédéterminés (qualité méthodologique, cohérence, impact clinique de l'intervention et généralisabilité).

Résultats

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de retenir que trois études pour répondre à la question 1 et trois études pour répondre à la question 2, dont deux étaient communes à ces deux questions. Les études recensées ne semblaient pas démontrer de différence d'efficacité entre la combinaison azithromycine et ceftriaxone et la monothérapie avec la ceftriaxone, mais elles permettaient difficilement de se prononcer sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant l'azithromycine et la céfixime comparativement à l'efficacité d'une monothérapie avec la céfixime pour le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae* aux sites d'infection autres que le pharynx. Pour le site pharyngé, l'efficacité de la céfixime semblait inférieure à celle de la combinaison azithromycine et céfixime.

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de recenser aucune étude primaire qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae* et aucune étude primaire sur l'effet de l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur le retard de la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime.

Conclusion

Les données scientifiques disponibles sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinée incluant l'azithromycine (ceftriaxone ou céfixime et azithromycine) comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime sont peu nombreuses et présentent plusieurs limites sur le plan méthodologique. Par ailleurs, aucune publication n'a été recensée concernant l'effet de l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone

ou la céfixime et l'azithromycine sur le retard de la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime. En considérant l'ensemble des données scientifiques recensées, il est difficile de tirer des conclusions claires sur la pertinence de la bithérapie pour le traitement des infections gonococciques.

SUMMARY

Relevance of dual therapy in the treatment of a confirmed *Neisseria gonorrhoeae* infection in persons 14 years of age and older

Introduction

This systematic review was conducted as part of the update of the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)'s optimal usage guide (OUG) on the pharmacological treatment of sexually transmitted and blood-borne infections (STBBIs) dealing with uncomplicated *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* infections. During this update, one aspect of the treatment of gonococcal infections raised certain questions for which it was necessary to consult primary studies.

Currently, the 2018 version of INESSS's optimal usage guide recommends, for the treatment of confirmed *Neisseria gonorrhoeae* infections in non-allergic patients, dual therapy combining ceftriaxone or cefixime and azithromycin. The experts involved in developing the 2019 version of the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) clinical practice guideline (CPG) questioned the relevance of this dual therapy, and its CPG now recommends the use of ceftriaxone monotherapy as first-line treatment for gonococcal infections when the antibiotic susceptibility is not known. Like the BASHH, INESSS questioned the relevance of this dual therapy, particularly the role of azithromycin, in a context where the evolution of *Neisseria gonorrhoeae* resistance to a number of antibiotics is increasingly limiting the treatment options.

In this context, a systematic literature review was necessary in order for INESSS to take a position on the treatment options to be preferred for confirmed *N. gonorrhoeae* infections.

Methodology

Four assessment questions were drawn up for the purpose of this systematic review:

1. How efficacious is combined ceftriaxone/azithromycin antibiotic therapy compared to ceftriaxone alone in patients 14 years of age and older treated for an uncomplicated urethral, endocervical, rectal or pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* infection?
2. How efficacious is combined cefixime/azithromycin antibiotic therapy compared to cefixime alone in patients 14 years of age and older treated for an uncomplicated urethral, endocervical, rectal or pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* infection?
3. How efficacious is combined gentamicin/azithromycin antibiotic therapy compared to gentamicin alone in patients 14 years of age and older treated for an uncomplicated urethral, endocervical, rectal or pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* infection?

4. For the treatment of an uncomplicated urethral, endocervical, rectal or pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* infection in patients 14 years of age and older, could the use of antibiotic therapy combining ceftriaxone or cefixime and azithromycin delay the progression of third-generation cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* compared to monotherapy with ceftriaxone or cefixime?

The search for scientific information pertaining to all the research questions was conducted in several databases and was limited to certain types of publications in French or English. The bibliographies in the selected items were examined as well. The quality of these items was independently assessed by two scientific professionals using a tool with recognized validity, the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) assessment tool adapted for cohort studies. The results were independently extracted by two scientific professionals using pre-established grids and are presented in the form of a narrative synthesis. For each outcome examined, the quality of all the scientific evidence was assessed using four predetermined criteria (methodological quality, consistency, clinical impact of the intervention, and generalizability).

Results

The systematic search for scientific information yielded only three studies for answering Question 1 and three for answering Question 2, two of the studies being the same for both questions. The studies identified do not appear to show a difference in efficacy between azithromycin in combination with ceftriaxone and ceftriaxone alone, but it was difficult from these studies to rule on the efficacy of antibiotic therapy combining azithromycin and cefixime compared to the efficacy of cefixime alone for the treatment of a *Neisseria gonorrhoeae* infection at the sites of infection other than the pharynx. For this site, the efficacy of cefixime appeared to be inferior to that of the azithromycin/cefixime combination.

The systematic search for scientific information did not yield any primary studies that evaluated the efficacy of combined gentamicin/azithromycin antibiotic therapy compared to gentamicin alone in patients treated for an uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infection or any primary studies on the effect of antibiotic therapy combining ceftriaxone or cefixime and azithromycin on delaying the progression of third-generation cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* compared to ceftriaxone or cefixime alone.

Conclusion

The available scientific data on the efficacy of combination antibiotic therapy including azithromycin (ceftriaxone or cefixime and azithromycin) compared to monotherapy with ceftriaxone or cefixime is limited and has several methodological limitations. As well, no publications were identified regarding the effect of antibiotic therapy combining ceftriaxone or cefixime and azithromycin on delaying the progression of third-generation cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* compared to ceftriaxone or cefixime alone. Considering all the scientific data found, it is difficult to draw any clear conclusions concerning the relevance of dual therapy in the treatment of gonococcal infections.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

| | |
|--------|--|
| BASHH | British Association for Sexual Health and HIV |
| CASP | <i>Critical Appraisal Skills Programme</i> |
| GPC | Guide de pratique clinique |
| GUO | Guide d'usage optimal |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| ITSS | Infection transmissible sexuellement et par le sang |

INTRODUCTION

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de la mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), volet sur les infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020a]. Pour cette mise à jour, un aspect du traitement des infections gonococciques a soulevé des questions pour lesquelles la consultation des études primaires a été nécessaire.

Actuellement, deux des guides de pratique clinique (GPC) nationaux et internationaux publiés après octobre 2017 et recensés dans le cadre de la revue systématique de l'INESSS pour la mise à jour de son GUO [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020a] recommandent l'utilisation d'une bithérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine pour le traitement des infections confirmées à *Neisseria gonorrhoeae* [Cornelissen *et al.*, 2019; Public Health Ontario, 2018], tandis que celui de la British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) recommande, de son côté, l'utilisation de la ceftriaxone en monothérapie en première intention lorsque la susceptibilité aux antibiotiques est inconnue [The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), 2019]. À l'instar de la BASHH, l'INESSS s'est questionné sur la pertinence de cette bithérapie, plus particulièrement sur la place de l'azithromycine, dans un contexte où l'évolution de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à plusieurs antibiotiques limite de plus en plus les options de traitement.

D'ailleurs, dans les dernières années, l'augmentation de la résistance de *N. gonorrhoeae* à l'azithromycine a incité les professionnels de la santé à diminuer l'utilisation de cet antibiotique dans le traitement des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) en général, lorsqu'un autre traitement efficace est disponible.

Une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été nécessaire afin de se positionner concernant les options de traitement à privilégier pour les infections confirmées à *N. gonorrhoeae*.

1. MÉTHODOLOGIE

Les revues de la littérature scientifique ont été menées en respectant les normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et validé par le comité consultatif de l'INESSS. Le comité a aussi validé la version finale du présent état des connaissances.

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs et résultats d'intérêts (*outcomes*)).

Question 1

Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?

Question 2

Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?

Question 3

Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*?

Question 4

Pour le traitement d'une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus, est-ce que l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine pourrait retarder la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de 3e génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime?

1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

Les stratégies de recherche de l'information ont été élaborées en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) et sont présentées en détail à l'annexe A du document Annexes complémentaires du présent rapport [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020b]. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM review; Ovid) et dans la base de données Cochrane Central Register of Controlled Trials. La recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création des bases de données jusqu'à février 2020. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. De plus, une recherche spécifique a été menée pour repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

Des sites contenant des informations sur les études scientifiques en cours ou sur des études systématiques et guides de pratique sur le sujet ont également été consultés. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.3. Sélection des publications

La sélection des documents repérés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, selon les critères présentés dans le tableau 1. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

| CRITÈRES D'INCLUSION | |
|------------------------------|---|
| POPULATION | Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| INTERVENTION | Ceftriaxone + azithromycine, céfixime + azithromycine ou gentamicine + azithromycine (bithérapie) |
| COMPARATEURS | Ceftriaxone, céfixime ou gentamicine, chacune en monothérapie |
| RÉSULTATS D'INTÉRÊTS | Efficacité, éradication, guérison microbiologique, résistance aux céphalosporines de 3 ^e génération, résistance |
| TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE | Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Essais contrôlés à répartition aléatoire ou essais cliniques à répartition non aléatoire Études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoin) Séries de cas |
| ANNÉES DE PUBLICATION | Année de création des bases de données à février 2020 |
| CRITÈRES D'EXCLUSION | |
| POPULATION | Études in vitro Infection compliquée |
| LANGUE | Autre langue que le français et l'anglais |
| COMPARATEUR | Autre traitement pharmacologique |

1.4. Appréciation des publications

Les documents ont été évalués de manière indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence d'opinions importante relative à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'une troisième personne a été sollicité.

L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique utilisé a été la liste CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) afin d'évaluer la qualité des études observationnelles (cohorte) [CASP-Cohorte, 2018].

1.5. Extraction de l'information

L'extraction de l'information a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par une deuxième personne.

1.6. Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui est présentée en fonction des résultats d'intérêt, le cas échéant.

1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans l'annexe B du document *Annexes complémentaires* du présent rapport [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020b]. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 2). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les professionnels scientifiques qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 2 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

| NIVEAU DE PREUVE | DÉFINITION |
|--------------------|--|
| ÉLEVÉ | Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau élevé de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures. |
| MODÉRÉ | La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit affectée par les résultats d'études futures. |
| FAIBLE | Tous les critères ou la plupart de ceux-ci ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures. |
| INSUFFISANT | Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance quant au lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées. |

1.8. Validation

Le présent rapport a été envoyé à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la qualité scientifique du document. Ces lecteurs ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, s'il y avait lieu.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 477 publications, parmi lesquelles 4 études primaires ont été retenues, à savoir :

- 1 étude de cohorte prospective [Wind *et al.*, 2016];
- 2 études de cohorte rétrospectives [Singh *et al.*, 2015; Barbee *et al.*, 2013];
- 1 série de cas rétrospective [Gratrix *et al.*, 2013].

Le processus de sélection des documents (diagramme de flux), les résultats des évaluations de la qualité méthodologique, la liste des documents exclus ainsi que les raisons de leur exclusion sont présentés dans le document *Annexes complémentaires* du présent rapport [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020b]. L'information tirée de ces études retenues a été extraite et est présentée aux sections 2.2 à 2.5 de ce rapport.

2.2. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 études qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*, soit 2 études de cohorte rétrospectives [Singh *et al.*, 2015; Barbee *et al.*, 2013] et 1 étude de cohorte prospective [Wind *et al.*, 2016]. La dose unique de ceftriaxone administrée variait entre 125 mg et 500 mg et celle de l'azithromycine était de 1 g, lorsqu'elle était mentionnée. Ces 3 études comportaient de petits groupes de participants, pour un total de 811 personnes.

Les résultats des études de Singh et de Wind indiquent une proportion d'échecs de traitement de 0 % autant chez les personnes traitées pour une infection urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae* avec la ceftriaxone en monothérapie que chez celles traitées avec la bithérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine [Wind *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2015]. Dans l'étude de Singh, le groupe traité avec la bithérapie pouvait cependant avoir reçu, selon une proportion inconnue, la céfixime (au lieu de la ceftriaxone) en plus de l'azithromycine [Singh *et al.*, 2015]. Les résultats de l'étude de Barbee et ses collaborateurs, menée auprès de 360 personnes ayant une infection gonococcique pharyngée et ayant répété un test de dépistage de *Neisseria gonorrhoeae* entre 7 et 180 jours après un traitement contre cette bactérie, indiquent des proportions de tests répétés avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* similaires pour les deux groupes de traitement (9,1 % dans le groupe

ceftriaxone en monothérapie et 11,7 % dans le groupe bithérapie combinant ceftriaxone et azithromycine) [Barbee *et al.*, 2013].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae* est jugé faible (voir le tableau G-1 de l'annexe G).

En résumé...

Selon les documents retenus :

- Pour une infection urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*, la proportion d'échecs de traitement était de 0 % autant chez les personnes traitées avec la ceftriaxone en monothérapie que chez celles traitées avec la bithérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine (**niveau de preuve faible**).
- Pour une infection gonococcique pharyngée, les proportions de tests répétés (entre 7 et 180 jours après un traitement) avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* étaient similaires pour les deux groupes de traitement (ceftriaxone en monothérapie et ceftriaxone combinée à l'azithromycine) (**niveau de preuve faible**).

Tableau 3 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine comparativement à la ceftriaxone employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*

| Auteur, année, pays (période à l'étude) | Type d'étude (n ^{bre} d'étab.) | Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe) | Nombre total de participants | Caractéristiques des interventions | Paramètres de résultats (temps de mesure) | Résultats | | |
|---|--|---|--|--|--|--|---|-------------------------------|
| | | | | | | Ceftriaxone | Ceftriaxone + azithromycine | Effet (IC à 95 %) Valeur de p |
| Barbee, 2013, États-Unis (du premier janvier 1993 au 19 septembre 2011, soit 18 ans) | Étude de cohorte rétrospective (1 centre) | Âge moyen : 32 ans Sexe : 1275 (88 %) hommes 165 (12 %) femmes | 1274 individus diagnostiqués comprenant un total de 1440 cas d'infection pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) pendant la période à l'étude. Au total, 360/1440 (25 %) cas ont répété un test de dépistage d'infection pharyngée à NG entre 7 et 180 jours après un traitement contre NG. | Traitements utilisés par les 360 cas ayant répété un test de dépistage d'infection pharyngée à NG entre 7 et 180 jours après un traitement contre NG : Ceftriaxone 125 mg IM (avant 2009) ou 250 mg IM (après 2009) (n = 44) Cefixime 400 mg PO (n = 24) Cefpodoxime 400 mg PO (n = 33) Azithromycine (n = 15) Ceftriaxone + azithromycine (n = 60) Ceftriaxone + doxycycline (n = 2) Cefixime + azithromycine (n = 50) Cefixime + doxycycline (n = 31) Cefpodoxime + azithromycine (n = 65) Cefpodoxime + doxycycline (n = 11) Fluoroquinolone (n = 23) Doxycycline (n = 2) | Proportion de tests répétés avec un résultat positif en fonction du temps après le traitement | Total 7-180 jours : 4/44 (9,1 %) Par intervalle de temps 7-45 jours : 3/18 (16,7 %) 46-90 jours : 0/8 (0 %) 91-180 jours : 1/18 (5,6 %) | Total 7-180 jours : 7/60 (11,7 %) Par intervalle de temps 7-45 jours : 2/21 (9,5 %) 46-90 jours : 3/19 (15,8 %) 91-180 jours : 2/20 (10,0 %) | Non rapporté |
| Singh, 2015, Canada (de janvier 2010 à septembre) | Étude de cohorte rétrospective (4 cliniques d'infections transmissibles) | Âge : 9 ans et plus (âge moyen non rapporté) Sexe : non rapporté | 389 cas d'infection urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) confirmée et ayant effectué un test de | Monothérapie (n = 94) Céfixime 400 mg PO (n = 73) Céfixime 800 mg PO (n = 11) | Proportion d'échecs de traitement (définition de l'échec de traitement : absence de contact sexuel durant la période après | 0/10 (0 %) | 0/275 (0 %) (ceftriaxone ou céfixime + azithromycine) | Non rapporté |

| Auteur, année, pays (période à l'étude) | Type d'étude (n ^{bre} d'étab.) | Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe) | Nombre total de participants | Caractéristiques des interventions | Paramètres de résultats (temps de mesure) | Résultats | | |
|--|---|---|--|--|---|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | Ceftriaxone | Ceftriaxone + azithromycine | Effet (IC à 95 %) Valeur de p |
| 2013) | sexuellement et par le sang) | | contrôle dans les 30 jours après la fin d'un traitement. | <p>Ceftriaxone 250 mg IM (n = 10)</p> <p>Bithérapie (n = 295, dont 275 combinaisons incluant l'azithromycine)</p> <p>Céfixime 400 mg PO + azithromycin 1 g PO</p> <p>Céfixime 800 mg PO + azithromycin 1 g PO</p> <p>Ceftriaxone 250 mg IM + azithromycin 1 g PO</p> <p>Céfixime 400 mg PO + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours</p> <p>Céfixime 800 mg PO + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours</p> <p>Ceftriaxone 250 mg IM + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours</p> | le traitement ET : -culture positive pour NG (effectuée au moins 72 heures après la fin du traitement) OU -TAAN positif pour NG (effectué au moins 2 à 3 semaines après le traitement)) | | | |
| Wind, 2016, Pays-Bas (de mars 2014 à octobre 2014). | Étude de cohorte prospective (1 clinique) | Âge médian : 24 ans (22-34) Sexe : 41 hommes (66 %) 21 femmes (34 %) | 77 participants avec une infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée recrutés, mais 62 participants inclus dans l'analyse. | Traitement de routine : Ceftriaxone 500 mg IM en monothérapie (n = 23/62 (37 %)) Lors de suspicion ou de confirmation de co-infection par <i>C. trachomatis</i> : ajout de l'azithromycine 1 g PO pour les infections urogénitales (n = 27/62 (44 %)) OU de doxycycline 100 mg BID pour 7, 14, ou 21 jours pour les infections anorectales (n = 12/62 (19 %)). | Proportion d'échecs de traitement | 0/23 (0 %) | 0/27 (0 %) | Non rapporté |

2.3. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 études qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*, soit 2 études de cohorte rétrospectives [Singh *et al.*, 2015; Barbee *et al.*, 2013] et 1 série de cas rétrospective [Gratrix *et al.*, 2013]. La dose unique de céfixime administrée variait entre 400 mg et 800 mg et celle de l'azithromycine était de 1 g, lorsqu'elle était mentionnée. Ces 3 études comportaient de petits groupes de participants, pour un total de 909 personnes.

Les résultats des études de Gratrix et de Singh indiquent une proportion d'échecs de traitement supérieure dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine (27,7 % contre 3,0 % dans l'étude de Gratrix ($p < 0,001$) et 17,8 % (dose de 400 mg) ou 9,1 % (dose de 800 mg) contre 0,0 % dans l'étude de Singh). L'étude de Gratrix n'incluait que des personnes avec une infection gonococcique au site pharyngé, tandis que l'étude de Singh incluait tous les sites d'infection [Singh *et al.*, 2015; Gratrix *et al.*, 2013]. Dans l'étude de Singh, le groupe traité avec la bithérapie pouvait cependant avoir reçu, selon une proportion inconnue, la ceftriaxone (au lieu de la céfixime) en plus de l'azithromycine [Singh *et al.*, 2015]. Les résultats de l'étude de Barbee et ses collaborateurs, menée auprès de 360 personnes ayant une infection gonococcique pharyngée et ayant répété un test de dépistage de *Neisseria gonorrhoeae* entre 7 et 180 jours après un traitement contre cette bactérie, montrent des proportions de tests répétés avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* supérieures dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine (20,8 % dans le groupe céfixime en monothérapie et 6,0 % dans le groupe bithérapie combinant céfixime et azithromycine) [Barbee *et al.*, 2013].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae* est jugé faible (voir le tableau G-2 de l'annexe G).

En résumé...

Selon les documents retenus :

- La proportion d'échecs de traitement était supérieure dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine (une des deux études n'incluait que des personnes avec une infection gonococcique au site pharyngé) **(niveau de preuve faible)**.
- Pour une infection gonococcique pharyngée, les proportions de tests répétés (entre 7 et 180 jours après un traitement) avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* étaient supérieures dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine **(niveau de preuve faible)**.

Tableau 4 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la céfixime et l'azithromycine comparativement à la céfixime employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*

| Auteur, année, pays (période à l'étude) | Type d'étude (n ^{bre} d'étab.) | Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe) | Nombre total de participants | Caractéristiques des interventions | Paramètres de résultats (temps de mesure) | Résultats | | |
|---|--|---|--|--|--|---|--|-------------------------------|
| | | | | | | Céfixime | Céfixime + azithromycine | Effet (IC à 95 %) Valeur de p |
| Barbee, 2013, États-Unis (du premier janvier 1993 au 19 septembre 2011, soit 18 ans) | Étude de cohorte rétrospective (1 centre) | Âge moyen : 32 ans Sexe : 1275 (88 %) hommes 165 (12 %) femmes | 1274 individus diagnostiqués comprenant un total de 1440 cas d'infection pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) pendant la période à l'étude. Au total, 360/1440 (25 %) cas ont répété un test de dépistage d'infection pharyngée à NG entre 7 et 180 jours après un traitement contre NG. | Traitements utilisés par les 360 cas ayant répété un test de dépistage d'infection pharyngée à NG entre 7 et 180 jours après un traitement contre NG : Ceftriaxone 125 mg IM (avant 2009) ou 250 mg IM (après 2009) (n = 44) Céfixime 400 mg PO (n = 24) Cefpodoxime 400 mg PO (n = 33) Azithromycine (n = 15) Ceftriaxone + azithromycine (n = 60) Ceftriaxone + doxycycline (n = 2) Céfixime + azithromycine (n = 50) Céfixime + doxycycline (n = 31) Cefpodoxime + azithromycine (n = 65) Cefpodoxime + doxycycline (n = 11) Fluoroquinolone (n = 23) Doxycycline (n = 2) | Proportion de tests répétés avec un résultat positif en fonction du temps après le traitement | Total 7-180 jours : 5/24 (20,8 %) Par intervalle de temps 7-45 jours : 4/15 (26,7 %) 46-90 jours : 1/6 (16,7 %) 91-180 jours : 0/3 (0 %) | Total 7-180 jours : 3/50 (6,0 %) Par intervalle de temps 7-45 jours : 2/24 (8,3 %) 46-90 jours : 0/11 (0 %) 91-180 jours : 1/15 (6,7 %) | Non rapporté |
| Singh, 2015, Canada (de janvier 2010 à septembre 2013) | Étude de cohorte rétrospective (4 cliniques d'infections transmissibles sexuellement et par le sang) | Âge : 9 ans et plus (âge moyen non rapporté) Sexe : non rapporté | 389 cas d'infection urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) confirmée et ayant effectué un test de contrôle dans les 30 jours après la fin d'un traitement. | Monothérapie (n = 94) Céfixime 400 mg PO (n = 73) Céfixime 800 mg PO (n = 11) Ceftriaxone 250 mg IM (n = 10) Bithérapie (n = 295, dont 275 combinaisons incluant l'azithromycine) Céfixime 400 mg PO + azithromycine 1 g PO | Proportion d'échecs de traitement (définition de l'échec de traitement : absence de contact sexuel durant la période après le traitement ET : -culture positive pour NG (effectuée au moins 72 heures après la fin du traitement)) | Céfixime 400 mg PO : 13/73* (17,8 %) Céfixime 800 mg PO : 1/11** (9,1 %) *Céfixime 400 mg PO : échecs de traitement par site anatomique : | 0/275 (0 %) (céfixime ou ceftriaxone + azithromycine) | Non rapporté |

| Auteur, année, pays (période à l'étude) | Type d'étude (n ^{bre} d'étab.) | Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe) | Nombre total de participants | Caractéristiques des interventions | Paramètres de résultats (temps de mesure) | Résultats | | |
|--|---|---|---|---|--|---|------------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | Céfixime | Céfixime + azithromycine | Effet (IC à 95 %) Valeur de p |
| | | | | Céfixime 800 mg PO + azithromycine 1 g PO Ceftriaxone 250 mg IM + azithromycine 1 g PO Céfixime 400 mg PO + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours Céfixime 800 mg PO + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours Ceftriaxone 250 mg IM + doxycycline 100 mg BID pour 7 jours | OU -TAAN positif pour NG (effectué au moins 2 à 3 semaines après le traitement) | oropharyngé (8/33 (24,2 %), incluant 7 cas publiés précédemment par Gratrix <i>et coll.</i> en 2013.), anorectal (4/32 (12,5 %)), urogénital (1/8 (12,5 %)). **Céfixime 800 mg PO : échecs de traitement par site anatomique : oropharyngé (1/4 (25,0 %)), anorectal (0/6 (0,0 %)), urogénital (0/1 (0,0 %)) | | |
| Gratrix, 2013, Canada (2008 à 2011) | Série de cas rétrospective (2 cliniques d'infections transmissibles sexuellement et par le sang) | Âge moyen : 25 ans (21-31) Sexe : 100 hommes 60 femmes | 160 participants ayant effectué un test de contrôle parmi 350 cas d'infection pharyngée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG) | Céfixime 400 mg PO (n = 65 (40,6 %)) Céfixime 400 mg PO + azithromycine 1 g PO (n = 67 (41,9 %)) Autres traitements (n = 28 (17,5 %)) : azithromycine seule ou en combinaison avec ciprofloxacine, spectinomycine ou ceftriaxone ainsi que céfixime en combinaison avec amoxicilline ou doxycycline | Proportion d'échecs de traitement Proportion de guérison | 18/65 (27,7 %) 47/65 (72,3 %) | 2/67 (3,0 %) 65/67 (97,0 %) | P < 0,001 |

2.4. Efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de repérer aucune étude primaire qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*. Le niveau de preuve scientifique pour la question 3 est donc jugé insuffisant.

2.5. Effet de l'antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de repérer aucune étude primaire permettant de savoir si l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine pourrait retarder la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime. Le niveau de preuve scientifique pour la question 4 est donc jugé insuffisant.

DISCUSSION

Dans trois des quatre revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité d'une antibiothérapie combinée incluant l'azithromycine (ceftriaxone OU céfixime OU gentamicine ET azithromycine) comparativement à celle d'une monothérapie avec une céphalosporine de troisième génération ou la gentamicine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae* a été évaluée. La quatrième revue systématique a permis de vérifier l'existence de données sur l'effet de l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur le retard de la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Tout d'abord, les résultats des études retenues comparant l'efficacité d'une antibiothérapie combinant l'azithromycine et la ceftriaxone à celle d'une monothérapie avec la ceftriaxone pour le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae* montrent, selon un niveau de preuve jugé faible, que la proportion d'échecs de traitement était de 0 % autant chez les personnes traitées avec la bithérapie combinant la ceftriaxone et l'azithromycine que chez celles traitées avec la ceftriaxone en monothérapie et que les proportions de tests répétés (entre 7 et 180 jours après un traitement) avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* étaient similaires pour les deux groupes de traitement. Les seules trois études recensées pour la première question d'évaluation étaient de faible qualité méthodologique et elles incluaient de petits nombres de participants [Wind *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2015; Barbee *et al.*, 2013]. Elles ne semblaient cependant pas démontrer de différence d'efficacité entre la combinaison azithromycine et ceftriaxone et la monothérapie avec la ceftriaxone. Ce constat mériterait cependant d'être appuyé par des études de plus grande envergure.

Concernant les résultats des études retenues comparant l'efficacité d'une antibiothérapie combinant l'azithromycine et la céfixime à celle d'une monothérapie avec la céfixime pour le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae*, ils montrent, selon un niveau de preuve jugé faible, que la proportion d'échecs de traitement était supérieure dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine et que les proportions de tests répétés (entre 7 et 180 jours après un traitement) avec un résultat positif pour *Neisseria gonorrhoeae* étaient supérieures dans le groupe traité avec la céfixime en monothérapie par rapport au groupe traité avec la céfixime et l'azithromycine. Deux études recensées, sur un total de trois, n'incluaient que des personnes avec une infection gonococcique pharyngée [Barbee *et al.*, 2013; Gratrix *et al.*, 2013]. La troisième et dernière étude n'incluait que 389 personnes avec une infection urétrale, endocervicale, rectale ou pharyngée à *Neisseria gonorrhoeae*. Dans cette étude, 9 des 14 échecs de traitements recensés étaient pour des infections pharyngées et les 5 autres échecs étaient associés à une

dose unique de céfixime de 400 mg [Singh *et al.*, 2015]. Or, il est déjà connu que l'utilisation de la céfixime n'est pas un premier choix pour le traitement des infections pharyngées à *Neisseria gonorrhoeae* et qu'une dose unique de 800 mg de céfixime est actuellement recommandée pour les infections gonococciques [Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2018]. Les trois études repérées permettaient donc difficilement de se prononcer sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant l'azithromycine et la céfixime comparativement à celle d'une monothérapie avec la céfixime pour le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae* aux sites d'infection autres que le pharynx. Pour le site pharyngé, l'efficacité de la céfixime semblait inférieure à celle de la combinaison azithromycine et céfixime.

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de repérer aucune étude primaire qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*. La recherche n'a pas permis non plus de trouver d'étude primaire portant sur l'effet de l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur le retard de la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime.

De manière générale, les études recensées ne permettaient pas de répondre directement aux questions d'évaluation et les paramètres de résultat extraits correspondaient pour la plupart à des objectifs secondaires des études. Le manque d'études directement dirigées sur le sujet est flagrant et nous a empêchés de répondre de façon optimale aux quatre questions d'évaluation.

La recherche documentaire de l'INESSS a par ailleurs permis de répertorier de petites études *in vitro* avec des résultats non concluants sur la synergie pouvant exister entre l'azithromycine et les céphalosporines [Singh *et al.*, 2018; Wind *et al.*, 2015; Barbee *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2013; Furuya *et al.*, 2006] pour le traitement des infections gonococciques. De telles études n'ont pas été retenues lors de la sélection.

Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Le manque de données scientifiques pour les deux premières questions d'évaluation et l'absence complète de publication correspondant à nos critères d'inclusion pour les deux autres questions constituent les limites principales de ce travail. De plus, les données probantes analysées pour les questions 1 et 2 sont associées à un niveau de preuve jugé faible à partir des études primaires retenues. Seulement quatre études ont été retenues au total pour les questions 1 et 2 (trois études de cohorte et une série de cas) et celles-ci avaient une qualité méthodologique faible en plus de comporter un risque important de biais.

CONCLUSION

Une revue systématique de la littérature a été effectuée pour chacune des quatre questions d'évaluation formulées dans le but d'évaluer la pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae*. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :


- Les études recensées ne semblaient pas démontrer de différence d'efficacité entre la combinaison azithromycine et ceftriaxone et la monothérapie avec la ceftriaxone (niveau de preuve faible).
- Les études repérées permettaient difficilement de se prononcer sur l'efficacité d'une antibiothérapie combinant l'azithromycine et la céfixime comparativement à une monothérapie avec la céfixime pour le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae* aux sites d'infection autres que le pharynx. Pour le site pharyngé, l'efficacité de la céfixime semblait inférieure à celle de la combinaison azithromycine et céfixime (niveau de preuve faible).
- La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de repérer aucune étude primaire qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à la gentamicine employée en monothérapie chez des personnes traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae* (niveau de preuve insuffisant).
- La recherche n'a pas permis de repérer d'étude primaire sur l'effet de l'utilisation d'une antibiothérapie combinant la ceftriaxone ou la céfixime et l'azithromycine sur le retard de la progression de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines de troisième génération comparativement à une monothérapie avec la ceftriaxone ou la céfixime (niveau de preuve insuffisant).

RÉFÉRENCES

- Barbee LA, Kerani RP, Dombrowski JC, Soge OO, Golden MR. A retrospective comparative study of 2-drug oral and intramuscular cephalosporin treatment regimens for pharyngeal gonorrhea. *Clin Infect Dis* 2013;56(11):1539-45.
- Barbee LA, Soge OO, Holmes KK, Golden MR. In vitro synergy testing of novel antimicrobial combination therapies against *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1572-8.
- CASP-Cohorte. CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a Cohort Study. Oxford, Royaume-Uni : Critical Appraisal Skills Programme 2018.
Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018.pdf>.
- Cornelissen T, Goemaes R, Van Royen P, Goossens M. Guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement, le suivi et l'orientation des infections à *Chlamydia trachomatis* en première ligne - Mise à jour. Working group development of primary care guidelines; 2019.
- Furuya R, Nakayama H, Kanayama A, Saika T, Iyoda T, Tatewaki M, et al. In vitro synergistic effects of double combinations of beta-lactams and azithromycin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Chemother* 2006;12(4):172-6.
- Gratrix J, Bergman J, Egan C, Drews SJ, Read R, Singh AE. Retrospective review of pharyngeal gonorrhea treatment failures in Alberta, Canada. *Sex Transm Dis* 2013;40(11):877-9.
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques. Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Montréal, Qc : INESSS; 2013.
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal - infection non compliquée à *Chlamydia trachomatis* ou à *Neisseria gonorrhoeae*. 2018.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rapport en soutien - Mise à jour du guide d'usage optimal sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang - Infection non compliquée à *Chlamydia trachomatis* ou à *Neisseria gonorrhoeae*. 2020a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires de l'état des connaissances sur la pertinence de la double thérapie lors du traitement d'une infection confirmée à *Neisseria gonorrhoeae* chez des personnes âgées de 14 ans et plus. 2020b.

- Pereira R, Cole MJ, Ison CA. Combination therapy for gonorrhoea: in vitro synergy testing. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):640-3.
- Public Health Ontario. Ontario Gonorrhoea Testing and Treatment Guide, 2nd Edition. 2018. Disponible à : <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/guide-gonorrhoea-testing-treatment.pdf?la=en>.
- Singh AE, Gratrix J, Martin I, Friedman DS, Hoang L, Lester R, et al. Gonorrhoea Treatment Failures With Oral and Injectable Expanded Spectrum Cephalosporin Monotherapy vs Dual Therapy at 4 Canadian Sexually Transmitted Infection Clinics, 2010-2013. *Sex Transm Dis* 2015;42(6):331-6.
- Singh V, Bala M, Bhargava A, Kakran M, Bhatnagar R. In vitro efficacy of 21 dual antimicrobial combinations comprising novel and currently recommended combinations for treatment of drug resistant gonorrhoea in future era. *PLoS One* 2018;13(3):e0193678.
- The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae* (2019). 2019. Disponible à : <https://www.bashh.org/>.
- Wind CM, de Vries HJ, van Dam AP. Determination of in vitro synergy for dual antimicrobial therapy against resistant *Neisseria gonorrhoeae* using Etest and agar dilution. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(3):305-8.
- Wind CM, Schim van der Loeff MF, Unemo M, Schuurman R, van Dam AP, de Vries HJC. Test of Cure for Anogenital Gonorrhoea Using Modern RNA-Based and DNA-Based Nucleic Acid Amplification Tests: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016;62(11):1348-55.

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

