

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Efficacité et innocuité des antibiotiques
utilisés pour le traitement d'une
infection confirmée à *Mycoplasma
genitalium*

Revue systématique

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

Efficacité et innocuité des antibiotiques
utilisés pour le traitement d'une
infection confirmée à *Mycoplasma
genitalium*

Revue systématique

Rédaction

Mélanie Turgeon

Collaboration

Isabelle Dufort

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) par courriel en novembre 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

Isabelle Dufort, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

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

Lucy Boothroyd, révision scientifique
de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-88456-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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). Efficacité et innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* – Revue systématique. État des connaissances rédigé par Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2021. 53 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

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

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

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

D^{re} Isabelle Tétrault, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec

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

Lecteurs externes

D^r Claude Fortin, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^{re} Carine Paquet, médecin de famille, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS)

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)

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

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, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

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

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Déclaration de conflits 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'auto-prélèvement (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 : 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 ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1. Question d'évaluation	2
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique	2
1.3. Sélection des publications.....	2
1.4. Appréciation des publications.....	3
1.5. Extraction de l'information	3
1.6. Analyse et synthèse des données.....	3
1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	4
1.8. Validation.....	4
2. RÉSULTATS.....	5
2.1. Description des études repérées.....	5
2.2. Efficacité.....	5
2.2.1 Comparaisons avec l'azithromycine.....	5
2.2.2 Comparaisons avec la moxifloxacine.....	36
2.2.3 Comparaisons avec la doxycycline	43
2.3. Innocuité.....	46
DICUSSION	47
CONCLUSION	49
RÉFÉRENCES.....	50

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	4
Tableau 3	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	7
Tableau 4	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	13
Tableau 5	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	17
Tableau 6	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la pristinaamycine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	21
Tableau 7	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine en dose unique comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'azithromycine selon un schéma multidose chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	24
Tableau 8	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec les tétracyclines (incluant la doxycycline) chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	26
Tableau 9	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline, à celle d'une antibiothérapie avec l'érythromycine et à celle d'une antibiothérapie avec la roxithromycine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	27
Tableau 10	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec l'ofloxacine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	28
Tableau 11	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la clarithromycine, à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la lévofloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la sitafloxacine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	29
Tableau 12	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la sitafloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la lévofloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la gatifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	30
Tableau 13	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis la sitafloxacine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	31

Tableau 14	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis la moxifloxacine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	32
Tableau 15	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec l'ofloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline et à celle d'aucun traitement chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	33
Tableau 16	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine combinée à la josamycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline combinée à la josamycine, à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline et à celle d'aucun traitement chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	34
Tableau 17	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le rifalazil chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	35
Tableau 18	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le traitement standard de l'AIP chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	38
Tableau 19	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine comparativement à celle d'une antibiothérapie combinant l'ofloxacine et le métronidazole chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i> .	40
Tableau 20	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la josamycine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	42
Tableau 21	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'érythromycine chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	44
Tableau 22	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la minocycline et à celle d'une antibiothérapie combinant la spectinomycine et la minocycline chez des personnes traitées pour une infection à <i>Mycoplasma genitalium</i>	45

RÉSUMÉ

Introduction

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de l'élaboration d'un nouveau guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. L'Institut a publié en 2012 une série de cinq guides d'usage optimal sur le traitement de ces infections. Plusieurs d'entre eux ont été mis à jour depuis. Aucun de ces cinq guides n'aborde de façon exhaustive les infections à *Mycoplasma genitalium*, une bactérie pathogène émergente et sexuellement transmissible. Bien que les taux de résistance précis demeurent inconnus au Québec à ce jour, dans plusieurs régions du monde, *Mycoplasma genitalium* présente un taux élevé de résistance aux macrolides et une résistance émergente aux fluoroquinolones. Dans ce contexte, l'élaboration d'un nouveau guide d'usage optimal sur les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* s'avérerait pertinente et utile pour les cliniciens de première ligne québécois.

Afin de soutenir l'élaboration de ce nouveau guide d'usage optimal, une revue systématique des études primaires portant sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* a été réalisée afin que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux puisse se positionner concernant les options de traitement à privilégier.

Méthodologie

Une question d'évaluation a été formulée dans le cadre de cette revue systématique :

- Quelles sont l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques qui permettent de traiter une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* chez des personnes âgées de 14 ans et plus?

La recherche de l'information scientifique 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 des documents retenus a été évaluée indépendamment par deux professionnels scientifiques à l'aide d'outils dont la validité est reconnue, soit l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada et l'outil d'évaluation R-AMSTAR. Les résultats ont été extraits de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide de grilles préétablies, et 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 a permis de repérer 34 études primaires et 3 revues systématiques pour répondre à la question d'évaluation.

Tout d'abord, la revue systématique a permis de recueillir des données sur l'efficacité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Globalement, pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, la proportion de guérison microbiologique était généralement supérieure :

- chez les personnes traitées avec l'azithromycine comparativement à celles traitées avec la doxycycline (niveau de preuve modéré);
- chez les personnes traitées avec la moxifloxacine comparativement à celles traitées avec l'azithromycine ou la doxycycline. Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacine l'ont généralement reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine ou avec un autre antibiotique (niveau de preuve faible);
- chez les personnes traitées avec la moxifloxacine ou avec la pristinamycine comparativement à celles traitées avec l'azithromycine. Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacine ou la pristinamycine l'ont reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine (niveau de preuve faible).

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les deux schémas posologiques d'azithromycine étudiés (1 g PO en dose unique versus 500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) n'a été rapportée concernant la guérison microbiologique dans deux études de cohorte (niveau de preuve faible). Cependant, deux revues systématiques récentes avec méta-analyse rapportent des résultats en faveur de l'utilisation du schéma posologique multidose d'azithromycine (500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) pour traiter les infections à *Mycoplasma genitalium*; une d'entre elles mentionne une diminution avec les années de la guérison microbiologique associée à une dose unique d'azithromycine de 1 gramme et l'autre revue systématique rapporte moins d'échecs de traitement et moins de développement de résistance dans le groupe multidose par rapport au groupe unidose.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* ont des profils d'innocuité favorables. Ils peuvent être associés à certains effets indésirables légers et transitoires, surtout de nature gastro-intestinale. Ces effets demeurent peu fréquents.

Conclusion

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de conclure ce qui suit :

- Plusieurs études ont été recensées, mais peu d'entre elles permettent de se prononcer sur l'efficacité comparative des antibiotiques utilisés pour le traitement

d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Les données scientifiques disponibles présentent également plusieurs limites sur le plan méthodologique.

- Les données suggèrent toutefois que l'azithromycine et la moxifloxacine semblent efficaces pour le traitement des infections confirmées à *Mycoplasma genitalium*, avec des niveaux de preuve faibles.
- Bien que peu de données de qualité et récentes soient disponibles, le schéma multidose d'azithromycine (500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) semble tout de même associé à de meilleurs résultats relativement aux paramètres d'efficacité et de développement de résistance (comparativement à une dose unique d'azithromycine de 1 gramme) (niveau de preuve faible).
- Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* peuvent être associés à certains effets indésirables légers et transitoires, surtout de nature gastro-intestinale.

SUMMARY

Efficacy and safety of the antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections

Introduction

This systematic review was conducted within the context of the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)'s development of a new optimal usage guide on the pharmacological treatment of sexually transmitted and blood-borne infections. In 2012, it published a series of five optimal usage guides on the treatment of these infections. Several of them have been updated since then. None of these five guides deals exhaustively with infections by *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogenic bacterium. Although the exact resistance rates in Québec at this time are still not known, in many regions of the world, *Mycoplasma genitalium* exhibits a high rate of macrolide resistance and emerging fluoroquinolone resistance. In light of this, the development of a new optimal usage guide on confirmed *Mycoplasma genitalium* infections seemed relevant and useful for Québec's front-line clinicians.

To assist in the development of this new optimal usage guide, a systematic review of primary studies on the efficacy and safety of the antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections was conducted so that INESSS could take a position regarding the preferred treatment options.

Methodology

An assessment question was drawn up for this systematic review:

- How effective and safe are the antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections in patients 14 years of age and older?

The search for scientific information was conducted in several databases and was limited to certain types of publications in French or English. Also, the bibliographies in the selected items were examined. The quality of the selected items was independently assessed by two scientific professionals using tools with recognized validity, namely, the Public Health Agency of Canada's tool for critically evaluating analytical studies and the R-AMSTAR assessment tool. 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 34 primary studies and 3 systematic reviews for answering the assessment question.

First, the systematic review involved gathering efficacy data on the antibiotics used to treat *Mycoplasma genitalium* infections. Overall, the proportion of microbiological cure for *Mycoplasma genitalium* infections was generally higher:

- In patients treated with azithromycin than in those treated with doxycycline (moderate level of evidence);
- In patients treated with moxifloxacin than in those treated with azithromycin or doxycycline. However, those who received moxifloxacin generally received it after treatment failure with azithromycin or another antibiotic (low level of evidence);
- In patients treated with moxifloxacin or pristinamycin than in those treated with azithromycin. However, those who received moxifloxacin or pristinamycin generally received it after treatment failure with azithromycin (low level of evidence).

In addition, no statistically significant difference between the two azithromycin dosing regimens studied (1 g PO in a single dose vs. 500 mg PO daily x 1 day, then 250 mg PO daily x 4 days) was reported for microbiological cure in two cohort studies (low level of evidence). However, two recent systematic reviews with meta-analysis report results supporting the use of the multidose azithromycin dosing regimen (500 mg PO daily x 1 day, then 250 mg PO daily x 4 days) for the treatment of *Mycoplasma genitalium* infections. One of these reviews reports a decrease over the years in microbiological cure associated with a single 1-gram azithromycin dose, and the other review reports fewer treatment failures and less resistance development in the multidose group than in the single-dose group.

The antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections have favourable safety profiles. They may be associated with certain mild and transient adverse effects, mainly gastrointestinal. These effects are not common.

Conclusion

This systematic literature review was carried out for the purpose of evaluating the efficacy and safety of the antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections. The overall level of evidence to be assigned to the scientific data identified was assessed. In light of this assessment, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux draws the following conclusions:

- A number of studies were identified, but few of them permit us to rule on the comparative efficacy of the antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections. In addition, the available scientific data are characterized by a number of methodological limitations.

- Nonetheless, the data suggest that azithromycin and moxifloxacin appear to be efficacious in the treatment of confirmed *Mycoplasma genitalium* infections (low levels of evidence).
- Although few good-quality, recent data are available, the multidose azithromycin regimen (500 mg PO daily x 1 day, then 250 mg PO daily x 4 days) nonetheless seems to be associated with better outcomes for efficacy and drug resistance parameters (compared to a single 1-gram azithromycin dose) (low level of evidence).
- The antibiotics used to treat confirmed *Mycoplasma genitalium* infections may be associated with certain mild and transient adverse effects, mainly gastrointestinal.

SIGLES ET ACRONYMES

AIP	Atteinte inflammatoire pelvienne
CEC-UOM-PMNO	Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)
ECRA	Essai contrôlé à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
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 l'élaboration d'un nouveau 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). L'INESSS a publié en 2012 une série de cinq GUO sur le traitement des ITSS. Plusieurs d'entre eux ont été mis à jour depuis. Aucun de ces cinq guides n'aborde de façon exhaustive les infections à *Mycoplasma genitalium*, une bactérie pathogène émergente et sexuellement transmissible. Bien que les taux de résistance précis demeurent inconnus au Québec à ce jour, dans plusieurs régions du monde, *Mycoplasma genitalium* présente un taux élevé de résistance aux macrolides et une résistance émergente aux fluoroquinolones. Dans ce contexte, l'élaboration d'un nouveau GUO sur les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* s'avérait pertinente et utile pour les cliniciens de première ligne québécois.

Afin de soutenir l'élaboration de ce nouveau GUO, une revue systématique des études primaires portant sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* a été réalisée afin que l'INESSS puisse se positionner concernant les options de traitement à privilégier.

1. MÉTHODOLOGIE

La revue de la littérature scientifique a été menée en respectant les normes de l'INESSS relatives à 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. Question d'évaluation

La question d'évaluation a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population (P) à l'étude, l'intervention (I), les comparateurs (C) et les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O).

Question 1

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques qui permettent de traiter une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* chez des personnes âgées de 14 ans et plus?

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 [INESSS, 2021a]. 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) et Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid). La recherche documentaire a été effectuée, pour les documents publiés, à partir de la date de création des bases de données jusqu'à juin 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. De plus, les avis et les monographies officielles de Santé Canada ont été consultés pour compléter l'évaluation sur l'innocuité. 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 confirmée à <i>Mycoplasma genitalium</i>
INTERVENTION	Azithromycine, doxycycline, josamycine, minocycline, moxifloxacin, pristinamycine
COMPARATEURS	Un autre traitement pharmacologique ou aucun traitement
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	Efficacité, éradication, guérison microbiologique, guérison clinique, innocuité, effets indésirables
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ou essais cliniques à répartition non aléatoire (ECRNA) Études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoin) Séries de cas
ANNÉES DE PUBLICATION	Année de création des bases de données à juin 2020
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Études in vitro
LANGUE	Autre langue que le français et l'anglais

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.

Les outils d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- R-AMSTAR (Revised Assessing of Multiple Systematic Reviews) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des ECRA et des études observationnelles [ASPC, 2014].

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 sont décrits dans l'annexe B du document *Annexes complémentaires* du présent rapport [INESSS, 2021a]. 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 à la question d'évaluation.

Tableau 2 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE	DÉFINITIONS
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 de ces données 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 de ces données 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 837 publications, parmi lesquelles 34 études primaires ont été retenues, à savoir :

- 25 études de cohorte [Durukan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Ovens *et al.*, 2020; Latimer *et al.*, 2019; Read *et al.*, 2019; Ong *et al.*, 2018; Read *et al.*, 2017; Gesink *et al.*, 2016; Bissessor *et al.*, 2015; Falk *et al.*, 2015; Gundevia *et al.*, 2015; Guschin *et al.*, 2015; Ito *et al.*, 2014; Anagrius *et al.*, 2013; Walker *et al.*, 2013; Terada *et al.*, 2012; Twin *et al.*, 2012; Bjornelius *et al.*, 2008; Bradshaw *et al.*, 2008; Jernberg *et al.*, 2008; Wikstrom et Jensen, 2006; Dupin *et al.*, 2003; Falk *et al.*, 2003; Horner *et al.*, 2001; Gambini *et al.*, 2000];
- 6 ECRA [Manhart *et al.*, 2013; Sena *et al.*, 2012; Schwebke *et al.*, 2011; Mena *et al.*, 2009; Stamm *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2006];
- 3 séries de cas [Romano *et al.*, 2019; Henning *et al.*, 2014; Bradshaw *et al.*, 2006].

Trois revues systématiques ont également été repérées [Horner *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2017; Lau *et al.*, 2015].

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 [INESSS, 2021a]. L'information tirée de ces études retenues a été extraite et est présentée aux sections [2.2](#) et [2.3](#) de ce rapport.

2.2. Efficacité

2.2.1 Comparaisons avec l'azithromycine

2.2.1.1 Azithromycine versus doxycycline

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 6 études qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* : 4 ECRA et 2 études de cohorte. La dose d'azithromycine administrée était de 1 gramme en dose unique et celle de doxycycline était de 100 mg PO BID pour 7 jours, de 200 mg PO DIE pour 7 jours ou de 200 mg PO DIE le jour 1 et de 100 mg PO DIE pour 8 jours. Ces 6 études comportaient de petits groupes de participants.

Concernant la guérison microbiologique, quatre études, dont trois ECRA, ont indiqué une différence statistiquement significative en faveur de l'azithromycine [Sena *et al.*, 2012; Schwebke *et al.*; Mena *et al.*, 2009; Bjornelius *et al.*, 2008] et aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée dans une étude [Manhart *et al.*, 2013].

Quant à la guérison clinique, aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements n'a été rapportée dans deux études [Manhart *et al.*, 2013; Bjornelius *et al.*, 2008].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé modéré pour la guérison microbiologique et faible pour la guérison clinique (voir le tableau G-1 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, la proportion de guérison microbiologique était généralement supérieure chez les personnes traitées avec l'azithromycine comparativement à celles traitées avec la doxycycline (différence statistiquement significative pour 4 études). La dose d'azithromycine administrée était de 1 gramme en dose unique dans toutes les études recensées (**niveau de preuve modéré**).
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant à la proportion de guérison clinique dans 2 études (**niveau de preuve faible**).

Tableau 3 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Doxycycline	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Gambini, 2000, Italie (mai 1998 à avril 1999)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 38,9 ans (pour toute la cohorte de 201 hommes) Sexe : 201 (100 %) hommes	201 hommes italiens avec urétrite non gonococcique qui ont fréquenté une clinique ITSS de Milan, dont 52 qui ont eu un résultat positif pour <i>M. genitalium</i>	Doxycycline 200 mg PO DIE pour 7 jours (n = 35) ou Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 17) Si échec du 1 ^{er} traitement, les personnes sont traitées avec le traitement inverse en 2 ^e intention.	Guérison clinique et microbiologique 1 semaine après la fin du traitement : Absence de signe ou symptôme et absence d'ADN de <i>M. Genitalium</i> (par PCR).	33/35 (94,3 %) 2 ^e traitement : 3/3 (100 %)	14/17 (82,4 %) 2 ^e traitement : 2/2 (100 %)	Non rapporté
Bjornelius, 2008, Suède et Norvège (janvier 2002 à mai 2004)	Étude de cohorte (6 centres)	Âge médian : Hommes : 27 ans (18-61) Femmes : 24 ans (19-42) Sexe : 152 (71,7 %) hommes 60 (28,3 %) femmes	212 personnes ayant visité 6 cliniques ITSS en Suède ou en Norvège ont été recrutées, desquelles 159 ont été admissibles pour l'évaluation de l'effet du traitement initial.	Traitement initial (n = 159) : Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1 et 100 mg PO DIE pour 8 jours ou Azithromycine 1 g PO en dose unique. En présence d'échec au traitement initial (n = 57) : Si échec de traitement avec la doxycycline : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours Si échec de traitement avec l'azithromycine : Doxycycline 100 mg PO BID pour 15 jours.	Visite de suivi entre 20 et 56 jours après le début du traitement. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	Homme - Traitement initial : 13/76 (17,1 %) Femme - Traitement initial : 10/27 (37,0 %) Homme - 2 ^e traitement : 2/3 (66,7 %) Femme - 2 ^e traitement : 0/1 (0 %)	Homme - Traitement initial : 33/39 (84,6 %) Femme - Traitement initial : 15/17 (88,2 %) Homme - 2 ^e traitement : 45/47 (95,7 %) Femme - 2 ^e traitement : 6/6 (100 %) (Comparaison entre les deux régimes posologiques d'azithromycine : p = 0,133)	Homme - Traitement initial : p < 0,001 Femme - Traitement initial : p = 0,0014 Non rapporté 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		
						Doxycycline	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Réponse clinique : signes	Homme - Traitement initial : 21/75 (28,0 %)	Homme - Traitement initial : 17/37 (46,0 %)	p = 0,089
					Femme - Traitement initial : 5/20 (25,0 %)	Femme - Traitement Initial : 3/8 (37,5 %)	p = 0,651	
					Réponse clinique : symptômes	Homme - Traitement initial : 22/67 (32,8 %)	Homme - Traitement initial : 24/31 (77,4 %)	p = 0,001
					Femme - Traitement initial : 5/20 (25,0 %)	Femme - Traitement initial : 4/10 (40,0 %)	p = 0,431	
Mena, 2009, États-Unis (février 2002 à avril 2004)	ECRA (1 centre)	Âge moyen : Doxycycline : 28,4 ans Azithromycine : 28,7 ans Sexe : 398 (100 %) hommes	398 hommes ayant visité une clinique ITSS de La Nouvelle-Orléans	Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours (n = 201 parmi lesquels 42 ont un résultat positif pour <i>M. genitalium</i> à l'inclusion dans l'étude) ou Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 197 parmi lesquels 36 ont un résultat positif pour <i>M. genitalium</i> à l'inclusion dans l'étude). Si échec <i>clinique</i> de traitement : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours.	Visite de suivi 10 à 17 jours après l'inclusion dans l'étude (les résultats de l'analyse de la présence de <i>M. genitalium</i> à l'inclusion n'étaient pas disponibles lors de cette visite) : 31 personnes dans le groupe doxycycline et 23 personnes dans le groupe azithromycine vues entre 9 et 21 jours. Les personnes avec un résultat positif pour <i>M. genitalium</i> à l'inclusion ont eu une	Visite de suivi ≤ 21 jours : 14/31 (45,2 %) Visite de suivi > 21 jours : 8/19 (42,1 %)	Visite de suivi ≤ 21 jours : 20/23 (87,0 %) Visite de suivi > 21 jours : 11/13 (84,6 %) Guérison microbiologique parmi les personnes avec échec du traitement initial (les cas d'échecs sont traités avec l'azithromycine 500 mg PO DIE	p = 0,002 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		
						Doxycycline	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					seconde visite de suivi 31 à 41 jours après l'inclusion dans l'étude : 19 personnes dans le groupe doxycycline (incluant 2 personnes non revues entre 10 et 17 jours) et 13 personnes dans le groupe azithromycine (incluant 3 personnes non revues entre 10 et 17 jours). Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).		le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours) : 3/5 (60,0 %)	
					Guérison clinique : Échec si présence de symptômes d'urétrite et/ou d'écoulement à l'examen et ≥ 5 leucocytes polymorphonucléaires par champ microscopique à immersion dans l'huile dans le frottis urétral.	Visite de suivi 10-17 jours : 14/17 (82,4 %) Visite de suivi 31-41 jours : 3/11 (27,3 %)	Visite de suivi 10-17 jours : 1/3 (33,3 %) Visite de suivi 31-41 jours : 0/2 (0 %)	Non rapporté Non rapporté
Schwebke, 2011, États-Unis (novembre 2006 à avril 2009)	ECRA (4 centres)	Âge moyen : 26,8 ans Sexe : 305 (100 %) hommes	305 hommes avec urétrite non gonococcique visitant une des cliniques ITSS situées dans 4 États américains. La présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée chez 31 % d'entre eux à la visite initiale.	Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours ou Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours + Tinidazole 2 g PO en dose unique ou Azithromycine 1 g PO en dose unique ou Azithromycine 1 g PO en dose	Visite de suivi 1 semaine après la fin de traitement (entre les jours 15 et 19). Visite finale entre les jours 35 et 45. Guérison microbiologique : Absence de	Doxycycline avec ou sans tinidazole : 12/39 (30,8 %)	Azithromycine avec ou sans tinidazole : 30/45 (66,7 %)	p = 0,002

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		
						Doxycycline	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				unique + Tinidazole 2 g PO en dose unique	<i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques. Effets indésirables : – Nausée – Vomissement – Douleur abdominale – Diarrhée – Anomalie du goût			
						n = 7 n = 6 n = 11 n = 3 n = 6	n = 4 n = 0 n = 8 n = 10 n = 4	p = 0,248 p = 0,054 p = 0,770 p = 0,057 p = 0,009
Sena, 2012, États-Unis (novembre 2006 à avril 2009)	ECRA (4 centres)	Âge médian : 24 ans (17-45) Sexe : 293 (100 %) hommes	293 hommes avec urétrite non gonococcique visitant une des cliniques ITSS situées dans 4 États américains. La présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée chez 31 % d'entre eux à la visite initiale.	Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours ou Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours + Tinidazole 2 g PO en dose unique ou Azithromycine 1 g PO en dose unique ou Azithromycine 1 g PO en dose unique + Tinidazole 2 g PO en dose unique.	Visite initiale, visite 1 semaine après le traitement et visite 3 à 4 semaines après le traitement Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques	Doxycycline avec ou sans tinidazole : 32 %	Azithromycine avec ou sans tinidazole : 67 %	p = 0,001
Manhart, 2013, États-Unis (janvier 2007 à juillet 2011)	ECRA (1 centre)	Âge moyen : 33,7 ans Sexe : 606 (100 %) hommes	606 hommes avec urétrite non gonococcique fréquentant une clinique ITSS de Seattle. La présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée chez 13 % d'entre eux à la visite initiale.	Azithromycine 1 g PO en dose unique + placebo doxycycline (n = 304 (216 analysés)) ou Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours + placebo azithromycine (n = 302 (206 analysés)) Parmi les hommes avec infection à <i>M. genitalium</i> au début de l'étude, si les symptômes persistaient ou si un test répété révélait à nouveau la présence de <i>M. genitalium</i> , les	Visite de suivi à 3 semaines (fenêtre permise entre 2 et 5 semaines) Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	8/27 29,6 %	15/38 39,5 %	p = 0,41

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		
						Doxycycline	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				participants recevaient l'autre traitement (celui qu'ils n'avaient pas reçu initialement). Ils devaient ensuite avoir une visite de suivi 6 semaines après le début de l'étude. À partir du 10 septembre 2010, au lieu de recevoir le traitement qu'ils n'avaient pas déjà reçu, ces hommes se voyaient prescrire la moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours.	Guérison clinique : < 5 leucocytes polymorphonucléaires par champ de forte puissance (avec ou sans symptômes urétraux) et absence d'écoulement urétral.	13/27 48,1 %	24/38 63,2 %	p = 0,23

2.2.1.2 Azithromycine versus moxifloxacin

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 6 études qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* : 3 études de cohorte et 3 séries de cas. La dose d'azithromycine administrée était de 1 gramme en dose unique et celle de moxifloxacin était de 400 mg PO DIE pour 10 jours (14 jours dans une étude). Ces 6 études comportaient de petits groupes de participants. Il faut cependant mentionner que, dans toutes les études, la moxifloxacin était administrée après un échec de traitement avec l'azithromycine, donc qu'il n'y a pas de comparaison directe entre les deux traitements.

Les six études ont montré des proportions de guérison microbiologique avec l'azithromycine variant entre 30 % et 90,6 %. Lors d'un échec de traitement avec l'azithromycine, la moxifloxacin a présenté des proportions de guérison microbiologique de 100 % dans chacune des six études [Romano *et al.*, 2019; Henning *et al.*, 2014; Walker *et al.*, 2013; Twin *et al.*, 2012; Bradshaw *et al.*, 2008; Bradshaw *et al.*, 2006]. Comme ce ne sont pas des comparaisons directes, les auteurs de ces études n'ont pas présenté de mesure statistique comparant l'efficacité entre les deux antibiotiques.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique (voir le tableau G-6 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, la proportion de guérison microbiologique était supérieure chez les personnes traitées avec la moxifloxacin comparativement à celles traitées avec l'azithromycine (aucune mesure statistique). Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacin l'ont toutes reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine. La dose d'azithromycine était de 1 gramme en dose unique dans toutes les études recensées (**niveau de preuve faible**).

Tableau 4 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Azithromycine	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Bradshaw, 2006, Australie (mars 2004 à mars 2005)	Série de cas (1 centre)	Âge médian : 33 ans Sexe : 33 (100 %) hommes	34 hommes visitant une clinique ITSS à Melbourne avec une infection confirmée à <i>M. genitalium</i> qui ont reçu un traitement initial avec de l'azithromycine.	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Azithromycine 1 g PO par semaine pour 3 semaines Après échec de traitement avec l'azithromycine (sans réinfection) : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours.	Test de contrôle réalisé pour 32/34 hommes 1 mois après le traitement initial. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	Après le traitement initial : 23/32 (71,9 %)	Lors d'échec du traitement avec l'azithromycine : 9/9 (100 %)	Non rapporté
Bradshaw, 2008, Australie (mars 2005 à novembre 2007)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge : non rapporté Sexe : 161 (84,3 %) hommes 30 (15,7 %) femmes	191 personnes visitant une clinique ITSS à Melbourne avec une infection confirmée à <i>M. genitalium</i>	Traitement initial : Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 120 personnes qui ont reçu l'azithromycine seulement avant le test de contrôle). Après échec de traitement avec l'azithromycine : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours.	Test de contrôle réalisé 1 mois après le traitement initial pour 131 personnes. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	Traitement initial : 101/120 (84,2 %)	Après échec de traitement avec l'azithromycine chez les personnes sans risque de réinfection : 11/11 (100 %) Après échec de traitement avec l'azithromycine, chez les personnes avec ou sans risque de réinfection : 19/19 (100 %)	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		
						Azithromycine	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Walker, 2013, Australie (recrutement de mai 2007 à août 2008, fin du suivi décembre 2009)	Étude de cohorte (29 centres)	Âge : 16 à 25 ans Sexe : 1110 (100 %) femmes	1110 femmes recrutées dans des cliniques de soins primaires en Australie, dont 27 chez qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée lors de la visite initiale. 14 infections incidentes à <i>M. genitalium</i> ont par la suite été identifiées.	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Échec de traitement : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours Réinfection : Azithromycine 1 g PO en dose unique.	Visite initiale, visite à 6 mois et visite à 12 mois. Test de contrôle 4 semaines après le traitement pour les femmes dont la présence de <i>M. genitalium</i> est détectée à un moment ou à un autre durant le suivi. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	29/32 (90,6 %)	Après échec de traitement avec l'azithromycine : 3/3 (100 %)	Non rapporté
Romano, 2019, États-Unis (août 2014 à avril 2016)	Série de cas (1 centre)	Âge moyen : 28,1 ans Sexe : 13 (100 %) hommes	13 hommes hétérosexuels avec infection à <i>M. genitalium</i> visitant une clinique ITSS de Seattle avec ou sans urétrite non gonococcique.	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Si infection persistante : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 14 jours.	Présence d'urétrite non gonococcique : 1 visite 1 mois après le début de l'étude, puis 6 visites de suivi mensuelles par la suite. Absence d'urétrite non gonococcique : 6 visites de suivi mensuelles. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques.	Une résistance aux macrolides a été détectée chez 8/13 hommes au début de l'étude. En présence d'urétrite non gonococcique : 1 ^{re} intention : 3/10 (30 %) Retraitement (personnes réexposées) : 0/2 (0 %) En absence d'urétrite non gonococcique :	2 ^e intention : 5/5 (100 %)	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		
						Azithromycine	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
						1/1 (100 %)		
Henning, 2014, Australie (mars 2012 à juillet 2012)	Série de cas (1 centre)	Âge : 16 à 24 ans Sexe : 6 (75 %) femmes 2 (25 %) hommes	8 jeunes personnes sans-abri asymptomatiques mais à risque d'ITSS avec infection à <i>M. genitalium</i> dont 5 ont reçu un traitement avec l'azithromycine.	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Après échec de l'azithromycine : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours.	Test de contrôle 1 mois après le traitement (seulement 2 personnes sur 5 se sont présentées pour le test de contrôle) Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques.	1/2 (50 %)	Après échec de l'azithromycine : 1/1 (100 %)	Non rapporté
Twin, 2012, Australie (novembre 2007 à août 2009)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 31,3 ans Sexe : 25 (22,5 %) femmes 86 (74,5 %) hommes	111 personnes avec infection à <i>M. genitalium</i> qui ont été traitées avec de l'azithromycine, dont des échantillons prétraitement sont disponibles pour 82 d'entre elles et des échantillons post-traitement sont disponibles pour 20 d'entre elles. Ces personnes fréquentaient une clinique ITSS de Melbourne.	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Si échec de traitement avec l'azithromycine : moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours.	Test de contrôle 1 mois après le traitement. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques.	Parmi les 111 personnes : 77/111 (69,4 %) Parmi les 82 personnes : 56/82 (68,3 %) Résistance aux macrolides prétraitement trouvée chez 12/26 personnes avec échec de traitement et chez 4/56 personnes sans échec de traitement. Résistance aux macrolides post-traitement trouvée chez 20/20 personnes.	Après un échec de traitement avec l'azithromycine : 20/20 (100 %)	Non rapporté

2.2.1.3 Azithromycine versus moxifloxacin versus doxycycline

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 4 études de cohorte qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium*. La dose d'azithromycine administrée était de 1 gramme en dose unique, de 500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours ou de 1000 mg PO DIE x 1 jour suivi de 500 mg PO DIE x 4 jours. La dose de moxifloxacin, lorsque rapportée, était de 400 mg PO DIE pour 7 jours. La dose de doxycycline, lorsque rapportée, était de 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pour 8 jours ou de 100 mg PO BID pour 7 jours. Ces 4 études comportaient de petits groupes de participants [Gesink *et al.*, 2016; Falk *et al.*, 2015; Gundevia *et al.*, 2015; Anagrius *et al.*, 2013]. Il faut cependant mentionner que, dans trois études, la moxifloxacin était administrée après un échec de traitement avec un autre antibiotique, donc qu'il n'y a pas de comparaison directe entre les traitements.

Les quatre études ont montré des proportions de guérison microbiologique avec l'azithromycine variant entre 66,7 % et 100 % et avec la doxycycline, variant entre 27,3 % et 47,5 %. Lors d'un échec de traitement avec un autre antibiotique, la moxifloxacin a présenté des proportions de guérison microbiologique variant entre 78,6 % et 100 %.

Une différence statistiquement significative en faveur de l'azithromycine comparativement à la doxycycline a été trouvée dans une étude concernant la guérison microbiologique [Anagrius *et al.*, 2013], ce qui vient compléter les données présentées à la [section 2.2.1.1](#).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique (voir le tableau G-8 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, la proportion de guérison microbiologique était supérieure chez les personnes traitées avec la moxifloxacin comparativement à celles traitées avec l'azithromycine ou avec la doxycycline (aucune mesure statistique). Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacin l'ont généralement reçue après un échec de traitement avec un autre antibiotique (**niveau de preuve faible**).
 - La proportion de guérison microbiologique était supérieure chez les personnes traitées avec l'azithromycine comparativement à celles traitées avec la doxycycline (différence statistiquement significative pour 1 étude) (**niveau de preuve faible**).

Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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			
						Azithromycine	Doxycycline	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Gundevia, 2015, Australie (août 2009 à mai 2013)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 30 ans (15-57) Sexe : 144 (66 %) hommes 74 (34 %) femmes	218 personnes avec infections à <i>M. genitalium</i> identifiées dans un centre de santé sexuelle de Sydney (4 d'entre elles ne sont pas retournées au centre pour un traitement, donc 214 personnes ont été incluses dans les analyses).	Traitement de première ligne (n = 214) : Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 160) Azithromycine 1000 mg PO DIE le jour 1 et 500 mg PO DIE pour 4 jours (n = 29) Schéma thérapeutique incluant la doxycycline (posologie non rapportée) (n = 12) Moxifloxacine (posologie non rapportée) (n = 13)	Un test de contrôle a été réalisé 1 mois après le traitement de première ligne pour 113 personnes. Parmi celles-ci, 81 personnes ont eu une guérison microbiologique.	Après traitement de 1 ^{re} ligne : 64/87 (73,6 %) (1 g PO en dose unique) 10/15 (66,7 %) (1000 mg PO DIE le jour 1 et 500 mg PO DIE pour 4 jours)	Après traitement de 1 ^{re} ligne : 2/5 (40 %)	Après traitement de 1 ^{re} ligne : 5/6 (83,3 %)	Non rapporté
				Traitement de deuxième ligne (n = 63) : Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 10) Azithromycine 1000 mg PO DIE le jour 1 et 500 mg PO DIE pour 4 jours (n = 15) Schéma thérapeutique incluant la doxycycline (posologie non rapportée) (n = 2) Moxifloxacine (posologie non rapportée) (n = 36).	Un deuxième test de contrôle a été réalisé 1 mois après le traitement de deuxième ligne pour 14 personnes. Parmi celles-ci, 13 personnes ont eu une guérison microbiologique. Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR)).			Après traitement de 2 ^e ligne : La personne qui n'a pas eu la guérison microbiologique après le 2 ^e test de contrôle avait reçu la moxifloxacine comme traitement de 2 ^e ligne.	
Anagrus, 2013, Suède	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : non spécifié	407 personnes fréquentant une clinique ITSS de Falun en Suède	Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pour 8 jours	Test de contrôle Guérison	1 g PO en dose unique : F = 50/52	F = 38/80 (47,5 %) H = 35/91	Moxifloxacine après un	p < 0,0001 (azithromycine 1 g

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			
						Azithromycine	Doxycycline	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
(janvier 1998 à décembre 2009)		Sexe : 195 (47,9 %) femmes 212 (52,1 %) hommes	avec infection à <i>M. genitalium</i> .	ou Azithromycine 1g PO en dose unique ou Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours ou si échec de la doxycycline : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours. Si test de contrôle positif après azithromycine et qu'il y a peu de chance de réinfection : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours.	microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	(96,2 %) H = 57/65 (87,7 %) 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours comme premier traitement : F = 12/12 (100 %) H = 13/14 (92,9 %) 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours après un traitement avec la doxycycline : F = 28/28 (100 %) H = 24/24 (100 %) Résistance aux macrolides s'est développée chez 7/7 (100 %) des personnes dont la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée après un traitement avec 1 gramme d'azithromycine. Aucun cas de résistance aux macrolides n'a été recensé chez les personnes dont la présence de <i>M. genitalium</i>	(38,5 %)	traitement avec l'azithromycine : 9/9 (100 %)	versus doxycycline) p < 0,0001 (azithromycine schéma multidose versus doxycycline) p : NS (azithromycine 1 g versus azithromycine schéma multidose comme premier traitement)

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			
						Azithromycine	Doxycycline	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
						a été détectée après un traitement avec le schéma multidose d'azithromycine.			
Falk, 2015, Suède (2010 à février 2014)	Étude de cohorte et ECRA (2 centres)	Âge médian : Femme = 24,0 ans Homme = 24,5 ans Sexe : 46 (51,1 %) femmes 44 (48,9 %) hommes	90 personnes visitant deux cliniques ITSS de Suède avec une infection à <i>M. genitalium</i>	Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours ou Azithromycine 1 g PO en dose unique ou Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours ou Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO pendant 8 jours.	Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques	Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours : 47/53 (88,7 %) Azithromycine 1 g PO en dose unique : 9/13 (69,2 %)	2/7 (28,6 %)	4/4 (100 %)	Non rapporté
Gesink, 2016, Canada (septembre 2013 à décembre 2013)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 33 ans dans la cohorte initiale de 1193 patients de la clinique Sexe : 33 (76,7 %) hommes 10 (23,3 %) femmes	50 personnes visitant une clinique ITSS de Toronto avec une infection à <i>M. genitalium</i> , dont 43 ont accepté d'être traités. La résistance aux macrolides a été détectée chez 29/50 personnes (58 %) et la résistance aux fluoroquinolones a été détectée chez 10/50 personnes (20 %).	1 ^{re} ligne : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours. Si résistance aux macrolides ou échec de traitement avec l'azithromycine : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours. Les cas d'urétrite non gonococcique symptomatique (n = 11) ont reçu la doxycycline (100 mg PO BID pour 7 jours) initialement et ont ensuite changé de traitement pour recevoir l'azithromycine ou la moxifloxacine selon leur profil de résistance (8 hommes sur 11 ont reçu un autre traitement après la doxycycline, les 3 autres ont été guéris avec la doxycycline seulement).	Test de contrôle 2 à 4 semaines après le traitement Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques	Femme : 5/5 (100 %) Homme : 10/10 (100 %)	Homme : 3/11 (27,3 %)	Femme : 4/4 (100 %) Homme : 11/14 (78,6 %)	Non rapporté

2.2.1.4 Azithromycine versus moxifloxacin versus pristinamycine

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 études de cohorte qui évaluent l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin et à celle d'une antibiothérapie avec la pristinamycine pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium*. La dose administrée était rapportée dans une seule étude; elle était de 1 gramme en dose unique pour l'azithromycine, de 400 mg PO BID pour 10 jours pour la moxifloxacin et de 1 g PO QID pour 10 jours pour la pristinamycine [Bissessor *et al.*, 2015]. Ces 2 études comportaient de petits groupes de participants [Ong *et al.*, 2018; Bissessor *et al.*, 2015]. Il faut cependant mentionner que, dans la première étude, la moxifloxacin était donnée en cas d'échec de l'azithromycine et que la pristinamycine était donnée en cas d'échec de la moxifloxacin [Bissessor *et al.*, 2015]. Dans la deuxième étude, la moxifloxacin ou la pristinamycine étaient administrées en cas d'échec de l'azithromycine [Ong *et al.*, 2018]. Cela fait en sorte qu'il n'y a pas de comparaison directe entre les traitements. De plus, dans l'étude de Ong et ses collaborateurs, les participants étaient atteints d'une rectite [Ong *et al.*, 2018].

Les deux études indiquent des proportions de guérison microbiologique avec l'azithromycine variant entre 35,3 % et 61,3 %. Lors d'un échec de traitement avec l'azithromycine, la moxifloxacin était associée à des proportions de guérison microbiologique variant entre 88,3 % et 92,3 %. Finalement, en cas d'échec de traitement avec l'azithromycine, la pristinamycine était associée à une proportion de guérison microbiologique de 78,9 % et en cas d'échec de traitement avec la moxifloxacin, à une proportion de guérison microbiologique de 100 %. Aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer ces différences entre les groupes.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin et à celle d'une antibiothérapie avec la pristinamycine pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique (voir le tableau G-11 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, la proportion de guérison microbiologique était supérieure chez les personnes traitées avec la moxifloxacin ou avec la pristinamycine comparativement à celles traitées avec l'azithromycine (aucune mesure statistique). Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacin ou la pristinamycine l'ont reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine (**niveau de preuve faible**).

Tableau 6 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la pristinamycine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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			
						Azithromy- cine	Moxiflo- xacine	Pristina- mycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Bissessor, 2015, Australie (juillet 2012 à juin 2013)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : Homme : 23 ans (19-55) Femme : 22 ans (20-51) Sexe : 112 (72,3 %) hommes 43 (27,7 %) femmes	155 personnes fréquentant une clinique ITSS de Melbourne et pour qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée.	Azithromycine 1 g PO en dose unique (si réinfection suspectée : retraitement de la personne et de ses partenaires avec l'azithromycine). Si échec du traitement avec l'azithromycine : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours. Si échec du traitement avec la moxifloxacine : Pristinamycine 1 g PO QID pour 10 jours.	Test de contrôle (PCR) aux jours 14 et 28. Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif au jour 28 (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques).	95/155 (61,3 %) (mutations associées à la résistance aux macrolides détectée chez 56 personnes avant le traitement et chez 11 personnes après le traitement avec l'azithromy- cine).	53/60 (88,3 %) (mutations associées à la résistance aux fluoroqui- nolones détectées avant le traitement avec la moxiflo- xacine chez les 7 personnes avec échec de traitement).	6/6 (100 %)	Non rapporté
Ong, 2018, Australie (juin 2012 à mai 2016)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : Infection à <i>M. genitalium</i> seule : 33 ans (28-38) Infection à <i>M. genitalium</i> combinée avec une autre infection : 29 ans (26-33) Sexe : 66 (100 %) hommes	66 HARSAH fréquentant une clinique ITSS de Melbourne avec une rectite pour qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée (possibilité de co-infection avec d'autres pathogènes).	Azithromycine* Lors d'échec avec l'azithromycine : Moxifloxacine* ou Pristinamycine* <i>*Posologies non rapportées</i>	Test de contrôle (PCR) réalisé pour 51/66 hommes. Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques).	18/51 (35,3 %)	12/13 (92,3 %)	15/19 (78,9 %)	Non rapporté

2.2.1.5 Azithromycine unidose versus azithromycine multidose

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte qui évalue, comme objectif principal, l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine en dose unique comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'azithromycine selon un schéma multidose [Read *et al.*, 2017]. Une étude de cohorte comparant l'efficacité de l'azithromycine à celle de la moxifloxacine et à celle de la doxycycline présente également, en objectif secondaire, une comparaison de l'efficacité des deux schémas posologiques d'azithromycine [Anagrius *et al.*, 2013]. Les posologies d'azithromycine comparées dans les deux études étaient de 1 g PO en dose unique et de 500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours. Ces 2 études comportaient de petits groupes de participants.

Dans les deux études, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les deux schémas posologiques d'azithromycine en ce qui concerne la proportion de guérison microbiologique [Read *et al.*, 2017; Anagrius *et al.*, 2013]. Anagrius et ses collaborateurs expliquent en partie cette absence de différence par le faible nombre de participants ayant reçu le schéma posologique multidose d'azithromycine comme traitement de première intention [Anagrius *et al.*, 2013].

D'un autre côté, les auteurs d'une méta-analyse publiée en 2015 concernant l'efficacité d'un traitement avec une dose unique d'azithromycine de 1 gramme ont trouvé que le résultat combiné concernant la guérison microbiologique obtenu pour les 9 études menées depuis le début de 2009 était inférieur à celui obtenu pour les 12 études menées avant 2009 (67,0 % versus 85,3 %, respectivement ($p < 0,01$)). Selon les auteurs, cette diminution d'efficacité est préoccupante [Lau *et al.*, 2015].

Dans une autre revue systématique avec méta-analyse réalisée en 2018 comparant l'efficacité du schéma unidose d'azithromycine à celle du schéma s'étalant sur 5 jours (sans traitement avec la doxycycline au préalable), les auteurs ont conclu que moins d'échecs de traitement et moins de développement de résistance sont survenus dans le groupe multidose par rapport au groupe unidose (3,7 % versus 13,9 % respectivement pour les échecs ($p = 0,012$) et 3,7 % versus 12,0 % respectivement pour la résistance ($p = 0,027$)). Seulement trois études rapportaient des résultats concernant le schéma s'étalant sur 5 jours (ces trois études concernaient 82 personnes en tout) [Homer *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine en dose unique comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'azithromycine selon un schéma multidose pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique (voir le tableau G-12 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium*, aucune différence statistiquement significative entre les deux schémas posologiques d'azithromycine étudiés (1 g PO en dose unique versus 500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) n'a été rapportée concernant la guérison microbiologique dans deux études de cohorte (**niveau de preuve faible**).
 - Deux revues systématiques récentes avec méta-analyse rapportent toutefois des résultats en faveur de l'utilisation du schéma posologique multidose d'azithromycine (500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) pour traiter les infections à *Mycoplasma genitalium*; une d'entre elles mentionne une diminution avec les années de la guérison microbiologique associée à une dose unique d'azithromycine de 1 gramme et l'autre revue systématique rapporte moins d'échecs de traitement et moins de développement de résistance dans le groupe multidose par rapport au groupe unidose (**niveau de preuve faible**).

Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine en dose unique comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'azithromycine selon un schéma multidose chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Azithromycine 1 g PO en dose unique	Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 puis 250 mg PO DIE pour 4 jours	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Read, 2017, Australie (octobre 2013 à juin 2015 / juillet 2012 à juin 2013)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : Parmi les 106 hommes de la période 2013-2015 : Hétérosexuel : 29 ans HARSAH : 32 ans Total : 31 ans Sexe : 213 (100 %) hommes	Période 2013-2015 : 106 hommes visitant une clinique ITSS à Melbourne avec une urétrite causée par <i>M. genitalium</i> traités avec l'azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 puis 250 mg PO DIE pour 4 jours et qui sont retournés à la clinique pour un test de contrôle. Période 2012-2013 : 107 hommes.	Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 puis 250 mg PO DIE pour 4 jours (2013-2015). Azithromycine 1 g PO en dose unique (2012-2013).	Test de contrôle réalisé 14 à 100 jours après le début du traitement. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	56/107 (52,3 %)	62/106 (58,5 %)	p = 0,34
						Résistance aux macrolides prétraitement : 44 %.	Résistance aux macrolides prétraitement : 52 %	p = 0,25
						Résistance aux macrolides post-traitement : 18 %.	Résistance aux macrolides post-traitement : 12 %	p = 0,40

2.2.1.6 Autres comparaisons avec l'azithromycine

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer d'autres études établissant des comparaisons d'efficacité avec l'azithromycine. Les résultats de ces études ne sont pas analysés en détail dans cet état des connaissances pour différentes raisons :

- Regroupements d'antibiotiques d'une même classe (impossibilité d'isoler l'effet de chacun);
- Comparaison avec des antibiotiques dont l'usage pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* n'est pas recommandé dans les guides de pratique clinique récents;
- Comparaison avec des antibiotiques non disponibles au Canada;
- Administration d'antibiotiques en séquence;
- Administration d'antibiotiques en combinaison.

Les données extraites de ces études sont tout de même présentées dans les pages qui suivent pour consultation au besoin. Les niveaux de preuve scientifique associés à chacune des comparaisons se trouvent, quant à eux, dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires* du présent rapport [INESSS, 2021a].

Tableau 8 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec les tétracyclines (incluant la doxycycline) chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Tétracyclines	Azithromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Falk, 2003, Suède (1 ^{er} février 2000 au 31 juillet 2000)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : non rapporté Sexe : 34 (56,7 %) hommes 26 (43,3 %) femmes	60 personnes qui ont fréquenté une clinique ITSS et chez qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée.	Traitement initial de l'urétrite ou de la cervicite : Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pendant 8 jours (n = 14 hommes, 8 femmes) ou Lymécycline 300 mg PO BID pour 10 jours (n = 6 hommes, 6 femmes) ou Ofloxacin (n = 1 homme) ou Doxycycline pendant 30 jours (n = 1 homme) ou Azithromycine en dose unique (n = 1 homme) <i>Ces 3 hommes sont exclus des comparaisons entre les traitements.</i> Personnes n'ayant pas reçu de traitement initialement mais chez qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été décelée et partenaires stables des personnes avec <i>M. genitalium</i> : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1, puis 250 mg PO DIE pendant 4 jours (n = 11 hommes, 12 femmes). Après la visite de suivi, les personnes ayant reçu une tétracycline initialement mais chez qui la présence de <i>M. genitalium</i> est toujours détectée ou les personnes ayant reçu une tétracycline initialement mais dont les symptômes d'urétrite ou de cervicite persistent : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1, puis 250 mg PO DIE pendant 4 jours.	Suivi 4 à 5 semaines après le début du traitement (un suivi a été effectué pour n = 16 hommes et 14 femmes pour les tétracyclines et n = 8 hommes et 10 femmes pour le groupe azithromycine) Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	6/16 chez les hommes (37,5 %) 4/14 chez les femmes (28,6 %) <i>Après un second traitement (azithromycine cette fois-ci), 8/10 hommes et 10/10 femmes se sont présentés pour un suivi et <i>M. genitalium</i> était absent pour chacun d'eux.</i>	8/8 chez les hommes (100 %) 10/10 chez les femmes (100 %)	Non rapporté

Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline, à celle d'une antibiothérapie avec l'érythromycine et à celle d'une antibiothérapie avec la roxithromycine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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				
						Doxy- cycline	Érythro- mycine	Azithro- mycine	Roxithro- mycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Wikstrom, 2006, Suède (avril 2002 à juin 2004)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : 27 ans (20-47) Sexe : 78 (100 %) hommes	78 hommes avec urétrite non gonococcique et non chlamydiale symptomatique persistante ou récurrente qui ont reçu initialement un traitement avec la doxycycline (200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pour 8 jours) et qui sont retournés dans une clinique ITSS de Stockholm pour un suivi. La présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée chez 32 d'entre eux.	Azithromycine 1 g PO en dose unique (n = 3, initialement et après l'échec d'un autre traitement). Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours (n = 19, initialement et après l'échec d'un autre traitement). Érythromycine 500 mg PO BID pour 10 jours (n = 15, initialement). Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pour différentes durées (n = 8, initialement). Roxithromycine, posologie non rapportée (n = 2, initialement).	Visite de suivi 3 semaines après le traitement destiné à éradiquer <i>M. genitalium</i> . Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	Traitement initial : 1/8 (12,5 %)	Traitement initial : 2/15 (13,3 %)	Traitement initial : 6/6 (100 %) Après l'échec d'un autre traitement : 14/14 (100 %)	Traitement initial : 1/2 (50 %)	p = 0,12 pour érythromycine comparée à azithromycine

Tableau 10 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec l'ofloxacine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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			
						Azithromycine	Moxifloxacine	Ofloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Jernberg, 2008, Norvège (mai 2005 à décembre 2006)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge : non rapporté Sexe : 234 (51,8 %) hommes 218 (48,2 %) femmes	452 hommes ou femmes avec une infection confirmée à <i>M. genitalium</i> ayant fréquenté une clinique ITSS d'Oslo	Azithromycine 1 g PO en dose unique (vers la fin de l'étude, cette dose était répétée 5 à 7 jours après la première dose lorsque les résultats démontraient la présence de <i>M. genitalium</i>) Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours Ofloxacine 200 mg PO BID pour 10 jours Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours	Visite de contrôle réalisé 4 à 5 semaines après le traitement initial Nouvelle visite de contrôle 4 à 5 semaines après un deuxième traitement si <i>M. genitalium</i> est toujours présent et ainsi de suite jusqu'à l'absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques	Initial – Azithromycine 1 g PO en dose unique : 144/183 (78,7 %)	Initial, 3/3 (100 %)	Initial- 4/9 (44,4 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR))	Initial – Azithromycine 1 g PO en dose unique, puis reprise de cette dose 5 à 7 jours après la première : 28/38 (73,7 %)	2 ^e ou 3 ^e ligne – 24/24 (100 %)	2 ^e ou 3 ^e ligne : 21/36 (58,3 %)	
					Effets indésirables	Initial – Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours : 76/98 (77,6 %)			
						2 ^e ou 3 ^e ligne : Azithromycine 500 mg PO DIE le jour 1 et 250 mg PO DIE pour 4 jours : 8/23 (34,8 %)			
						Taux élevé de problèmes gastro-intestinaux (prendre avec de la nourriture réduit les effets indésirables)	Aucun	Aucun	

Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la clarithromycine, à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la lévofloxacine et à celle d'une antibiothérapie avec la sitafloxacine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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						
						Azithro-mycine	Clarithro-mycine	Moxiflo-xacine	Lévoflo-xacine	Sitaflorax-cine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Terada, 2012, Japon (janvier 2008 à août 2010)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge : 18-42 ans Sexe : 257 (100 %) femmes	257 femmes avec cervicite pour qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée	Azithromycine 2 g PO en dose unique (formulation à libération prolongée)	1 visite le jour 1 et 1 visite 14 jours après la fin du traitement	2 g PO en dose unique : 19/21 (90,5 %)	400 mg PO DIE pour 7 jours : 13/20 (65,0 %)	400 mg PO DIE pour 7 jours : 38/42 (90,5 %)	500 mg PO DIE pour 7 jours : 12/22 (54,5 %)	200 mg PO DIE pour 7 jours : 11/14 (78,6 %)	Non rapporté	
				Azithromycine 1 g PO en dose unique	Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR))	1 g PO en dose unique : 36/42 (85,7 %)	400 mg PO DIE pour 14 jours : 17/20 (85,0 %)	400 mg PO DIE pour 14 jours : 42/42 (100 %)	500 mg PO DIE pour 14 jours : 15/21 (71,4 %)	200 mg PO DIE pour 14 jours : 12/13 (92,3 %)		
				Clarithromycine 400 mg PO DIE pour 7 jours	Effets indésirables - Diarrhée	2 g PO en dose unique : 8/21	400 mg PO DIE pour 7 jours : 0/20	400 mg PO DIE pour 7 jours : 3/42	500 mg PO DIE pour 7 jours : 0/22	200 mg PO DIE pour 7 jours : 1/14		
				Clarithromycine 400 mg PO DIE pour 14 jours		1 g PO en dose unique : 0/42	400 mg PO DIE pour 14 jours : 1/20	400 mg PO DIE pour 14 jours : 4/42	500 mg PO DIE pour 14 jours : 0/21	200 mg PO DIE pour 14 jours : 4/13		
				Moxifloxacin 400 mg PO DIE pour 7 jours		Effets indésirables - Selles molles	2 g PO en dose unique : 2/21	400 mg PO DIE pour 7 jours : 0/20	400 mg PO DIE pour 7 jours : 3/42	500 mg PO DIE pour 7 jours : 0/22		200 mg PO DIE pour 7 jours : 2/14
				Moxifloxacin 400 mg PO DIE pour 14 jours			1 g PO en dose unique : 1/42	400 mg PO DIE pour 14 jours : 1/20	400 mg PO DIE pour 14 jours : 5/42	500 mg PO DIE pour 14 jours : 2/21		200 mg PO DIE pour 14 jours : 3/13
				Lévofloxacin 500 mg PO DIE pour 7 jours								
				Lévofloxacin 500 mg PO DIE pour 14 jours								
				Sitafloracin 200 mg PO DIE pour 7 jours								
				Sitafloracin 200 mg PO DIE pour 14 jours								

Tableau 12 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la sitafloxacin, à celle d'une antibiothérapie avec la lévofloxacin, à celle d'une antibiothérapie avec la gatifloxacin et à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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					
						Azithro- mycine	Sitaflo- xacin	Lévoflo- xacin	Gatiflo- xacin	Doxycy- cline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ito, 2014, Japon (janvier 2006 à août 2012)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 30,8 ans Sexe : 49 (100 %) hommes	49 hommes avec urérite non gonococcique ayant fréquenté une clinique urologique à Sendai avec infection confirmée à <i>M. genitalium</i> .	Azithromycine 1 g PO en dose unique. Azithromycine 2 g PO en dose unique (formulation à libération prolongée). Sitafloracin 100 mg PO BID pour 7 jours. Sitafloracin 50 mg PO BID pour 7 jours. Lévofloxacin 500 mg PO DIE pour 7 jours. Gatifloxacin 200 mg PO BID pour 7 jours. Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours.	Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques) entre les jours 11 et 38.	1 g PO en dose unique : 15/19 (78,9 %) 2 g PO en dose unique : 2/6 (33,3 %)	100 mg PO BID pour 7 jours : 13/14 (92,9 %) 50 mg PO BID pour 7 jours : 3/6 (50 %)	0/2 (0 %)	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)	Non rapporté

Tableau 13 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis la sitafloxacin chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Doxycycline puis azithromycine	Doxycycline puis sitafloxacin	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Read, 2019, Australie (juin 2016 à mai 2017)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : 27,9 ans Sexe : 52 (21,3 %) femmes 192 (78,7 %) hommes	244 personnes avec infection à <i>M. genitalium</i> fréquentant une clinique ITSS de Melbourne initialement traitées pour une urétrite, une cervicite ou une rectite non gonococcique avec de la doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours	Directement après le traitement avec la doxycycline : Infections non résistantes aux macrolides : azithromycine 1 g PO DIE le jour 1 puis 500 mg PO DIE pour 3 jours Infections résistantes aux macrolides : sitafloxacin 100 mg PO BID pour 7 jours	Test de contrôle 14 à 90 jours suivant le deuxième antibiotique	73/77 (94,8 %)	154/167 (92,2 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques) Effets indésirables (Doxycycline : Aucun (86,6 %) Nausée (5,4 %) Vomissement (0,9 %) Diarrhée (4,9 %) Rash/ coup de soleil (2,7 %) Douleur aux tendons et aux articulations (0 %) Maux de tête ou vertiges (1,3 %))	<i>La sélection de la résistance aux macrolides n'a eu lieu que chez 2 personnes.</i> Aucun (91,4 %) Nausée (5,7 %) Vomissement (0 %) Diarrhée (2,9 %) Rash/ coup de soleil (0 %) Douleur aux tendons et aux articulations (0 %) Maux de tête ou vertiges (0 %)	Aucun (80,5 %) Nausée (3,2 %) Vomissement (0,6 %) Diarrhée (11,7 %) Rash/ coup de soleil (0,6 %) Douleur aux tendons et aux articulations (5,2 %) Maux de tête ou vertiges (1,3 %) 1 cas d'hypoesthésie inégale sur les membres et le visage (ayant mené à l'arrêt du traitement)	Non rapporté

Tableau 14 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline puis la moxifloxacine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Doxycycline puis azithromycine	Doxycycline puis moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Durukan, 2020, Australie (avril 2017 à juin 2018)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : 27,9 ans Sexe : 81 (21,1 %) femmes 302 (78,9 %) hommes	383 personnes avec infection à <i>M. genitalium</i> fréquentant une clinique ITSS de Melbourne initialement traitées pour un syndrome clinique avec de la doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours	Directement après le traitement avec la doxycycline : Infections non résistantes aux macrolides : azithromycine 1 g PO DIE le jour 1 puis 500 mg PO DIE pour 3 jours Infections résistantes aux macrolides : moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 7 jours	Test de contrôle 14 à 90 jours suivant le deuxième antibiotique	104/109 (95,4 %) <i>Une résistance aux macrolides de novo (post-traitement) a été trouvée chez les 5 personnes avec un échec de traitement.</i>	252/274 (92,0 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques)	Combinaison des résultats de l'étude de Durukan avec ceux de l'étude de Read (2019) : 178/186 (95,7 %) <i>Une résistance aux macrolides de novo (post-traitement) a donc été trouvée chez un maximum de 7 personnes. (7/186 (3,8 %)).</i>		
					Effets indésirables (Doxycycline : Aucun (68,1 %) Nausée (n = 9) Vomissement (n = 1) Diarrhée (n = 13) Gastro-intestinaux (n = 1) Photosensibilité (n = 8) Douleurs articulaires (n = 0) Tendinite (n = 0) Neuropathie (n = 0) Céphalée (n = 2) Anxiété (n = 1) Fatigue (n = 5) Vertiges (n = 1) Autres ((n = 0) Non spécifiés (n = 12))	Aucun (58,8 %) Nausée (n = 9) Vomissement (n = 0) Diarrhée (n = 8) Gastro-intestinaux (n = 3) Photosensibilité (n = 0) Douleurs articulaires (n = 0) Tendinite (n = 0) Neuropathie (n = 0) Céphalée (n = 0) Anxiété (n = 0) Fatigue (n = 0) Vertiges (n = 2) Autres (n = 0) Non spécifiés (n = 0)	Aucun (56,2 %) Nausée (n = 13) Vomissement (n = 3) Diarrhée (n = 10) Gastro-intestinaux (n = 0) Photosensibilité (n = 0) Douleurs articulaires (n = 5) Tendinite (n = 1) Neuropathie (n = 3) Céphalée (n = 5) Anxiété (n = 3) Fatigue (n = 6) Vertiges (n = 9) Autres (n = 2) Non spécifiés (n = 2)	Non rapporté

Tableau 15 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec l'ofloxacine, à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline et à celle d'aucun traitement chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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					
						Azithro-mycine	Moxiflo-xacine	Oflo-xacine	Aucun trai-tement	Doxycy-cline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ovens, 2020, Royaume-Uni (décembre 2015 à novembre 2016)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : 27 ans (16-63) Sexe : 82 (72 %) hommes 32 (28 %) femmes	114 personnes avec infection confirmée à <i>M. genitalium</i> ayant reçu initialement un traitement avant de connaître les résultats de l'analyse pour <i>M. genitalium</i>	Azithromycine 500 mg DIE PO le jour 1, puis 250 mg DIE PO pour 4 jours Moxifloxacin 400 mg PO DIE pour 10 à 14 jours Doxycycline 100 mg PO BID pour 7 jours Ofloxacin 200 mg PO BID pour 14 jours	Test de contrôle 4 semaines après le traitement Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques)	1 ^{re} ligne : 23/48 (47,9 %) 2 ^e ligne : 1/4 (25,0 %) 1 ^{re} ligne : Azithromy-cine 500 mg DIE PO le jour 1, puis 250 mg DIE PO pour 4 jours + métroni-dazole 400 mg BID pour 5 jours : 1/1 (100 %)	1 ^{re} ligne : 9/10 (90 %) 2 ^e ligne : 14/16 (87,5 %) 3 ^e ligne : 3/3 (100 %)	1 ^{re} ligne : 1/1 (100 %) 3 ^e ligne : 1/1 (100 %)	1 ^{re} ligne : 0/1 (0 %) 3 ^e ligne : Pristina-mycine 1 g PO QID pour 10 jours + doxycy-cline 100 mg BID pour 10 jours 1/1 (100 %)	Les personnes ayant reçu de la moxiflo-xacin en 1 ^{re} ligne étaient plus susceptibles de recevoir un résultat de test de contrôle négatif que ceux ayant reçu d'autres antibiotiques (p = 0,03).	

Tableau 16 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine combinée à la josamycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline combinée à la josamycine, à celle d'une antibiothérapie avec la doxycycline et à celle d'aucun traitement chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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				
						Azithro-mycine + josamycine	Doxycycline + josamycine	Doxycycline	Aucun traitement	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Li, 2020, Chine (octobre 2016 à décembre 2017)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : Non spécifié Sexe : 749 (100 %) hommes	749 hommes faisant partie d'un couple infertile avec infection confirmée à <i>M. genitalium</i> fréquentant un hôpital de Chine (les co-infections sont possibles). 282 hommes sont exclus des analyses.	Azithromycine 500 mg DIE PO le jour 1, puis 250 mg DIE PO pour 4 jours Josamycine 500 mg PO TID pour 10 jours Doxycycline 100 mg PO BID pour 14 jours Azithromycine 1 g PO en dose unique	Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques) après 14 jours et disparition de l'infection	1 ^{re} ligne : 122/195 (62,6 %) 2 ^e ligne (azithromycine 1 g PO en dose unique en monothérapie) : 4/8 (50 %)	1 ^{re} ligne : 65/86 (75,6 %)	1 ^{re} ligne : 47/49 (95,9 %) 2 ^e ligne : 26/45 (57,8 %)	1 ^{re} ligne : Personnes traitées auparavant dans un autre hôpital : 121/137 (88,3 %)	Non rapporté

Tableau 17 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le rifalazil chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Azithromycine	Rifalazil	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Stamm, 2007, États-Unis (juillet 2003 à mai 2004)	ECRA (11 centres)	Âge moyen : Entre 27,9 ans et 28,7 ans selon les groupes Sexe : 42 (100 %) hommes	42 hommes avec uréthrite non gonococcique dont les symptômes durent depuis 14 jours ou moins avec infection confirmée à <i>M. genitalium</i>	Azithromycine 1 g PO en dose unique ou Rifalazil 2,5 mg PO en dose unique ou Rifalazil 12,5 mg PO en dose unique ou Rifalazil 25 mg PO en dose unique	Test de contrôle à la semaine 2 et à la semaine 5	2 semaines : 7/7 (100 %)	2 semaines - 2,5 mg : 0/6 (0 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR) 10 à 14 jours après la fin du traitement	5 semaines : 6/7 (85,7 %)	2 semaines - 12,5 mg : 0/8 (0 %) 2 semaines - 25 mg : 0/5 (0 %) 5 semaines - 2,5 mg : 0/5 (0 %) 5 semaines - 12,5 mg : 0/7 (0 %) 5 semaines - 25 mg : 0/5 (0 %)	
					Guérison clinique à la semaine 2 et à la semaine 5 : absence de symptômes et < 5 leucocytes polymorphonucléaires	2 semaines : 6/7 (85,7 %)	2 semaines - 2,5 mg : 3/9 (33,3 %) 2 semaines - 12,5 mg : 2/9 (22,2 %) 2 semaines - 25 mg : 5/5 (100 %) 5 semaines - 2,5 mg : 2/8 (25,0 %) 5 semaines - 12,5 mg : 0/8 (0 %) 5 semaines - 25 mg : 2/5 (40 %)	
					Effets indésirables (tous types)	19,0 %	18,0 %	
					Effets gastro-intestinaux	12,0 %	5,0 %	
					Céphalée	5,0 %	8,0 %	

2.2.2 Comparaisons avec la moxifloxacine

Plusieurs études établissant des comparaisons avec la moxifloxacine incluent l'azithromycine. Les résultats de ces études sont présentés à la [section 2.2.1](#) du présent document.

En présence d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*, une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2017 rapporte un résultat combiné concernant la guérison microbiologique de 96 % à la suite d'un traitement avec la moxifloxacine. Les auteurs de cette revue systématique ont fait un constat qui mérite une attention particulière selon eux. Ils ont constaté une diminution avec le temps du résultat combiné concernant la guérison microbiologique associé à un traitement avec la moxifloxacine; celui-ci était de 100 % pour les études dont les données ont été recueillies avant 2010 et de 89 % pour les études dont les données ont été recueillies en 2010 ou après [Li *et al.*, 2017].

2.2.2.1 Moxifloxacine (± traitement standard de l'AIP) versus traitement standard de l'AIP

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'atteinte inflammatoire pelvienne (AIP)) comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le traitement standard de l'AIP pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* chez des femmes souffrant d'une AIP. Le traitement standard de l'AIP étudié était le suivant : métronidazole 400 mg PO BID pour 14 jours + doxycycline 100 mg PO BID pour 14 jours ± azithromycine 1 g PO en dose unique. La dose de moxifloxacine administrée était de 400 mg PO DIE pour 14 jours. Cette étude rapportait des résultats pour 57 femmes [Latimer *et al.*, 2019].

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe ayant reçu la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) et celui ayant reçu le traitement standard de l'AIP concernant la guérison microbiologique [Latimer *et al.*, 2019].

Cependant, en ce qui a trait à la guérison clinique, une différence statistiquement significative en faveur de la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) a été rapportée par les auteurs de l'étude [Latimer *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le traitement standard de l'AIP pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique et pour la guérison clinique (voir le tableau G-15 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium* chez des femmes souffrant d'une AIP, dans une étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) et celui ayant reçu le traitement standard de l'AIP quant à la proportion de guérison microbiologique (**niveau de preuve faible**).
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium* chez des femmes souffrant d'une AIP, dans une étude, une différence statistiquement significative en faveur de la moxifloxacine (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) a été rapportée concernant la guérison clinique (comparativement au traitement standard de l'AIP) (**niveau de preuve faible**).

Tableau 18 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin (combinée ou non avec le traitement standard de l'AIP) comparativement à celle d'une antibiothérapie avec le traitement standard de l'AIP chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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			
						Traitement standard	Traitement standard puis moxifloxacine	Moxifloxacine en monothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Latimer, 2019, Australie (février 2006 à mars 2017)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge médian : 25 ans Sexe : 92 (100 %) femmes	92 femmes avec atteinte inflammatoire pelvienne associée à <i>M. genitalium</i> ayant fréquenté une clinique ITSS de Melbourne (absence de <i>C. trachomatis</i> et de <i>N. gonorrhoeae</i>)	Métronidazole 400 mg PO BID pour 14 jours + doxycycline 100 mg PO BID pour 14 jours ± azithromycine 1 g PO en dose unique (traitement standard) Traitement standard initialement puis remplacé par moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 14 jours Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 14 jours en monothérapie	Test de contrôle 14 à 120 jours après le traitement	19/20 (95,0 %)	25/27 (92,6 %)	10/10 (100 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Test de contrôle négatif (absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques)	19/20 (95,0 %)	35/37 (94,6 %)		p = 0,948
					Guérison clinique : résolution de tous les symptômes de l'AIP	10/19 (52,6 %)	33/37 (89,2 %)		p = 0,004
					Effets indésirables rapportés	2/20 (10,0 %)	15/37 (40,5 %) Nausée (7/15) Diarrhée (3/15) Candidose (2/15) Douleur au tendon (1/15)		p = 0,026

2.2.2.2 Moxifloxacin versus ofloxacin + métronidazole

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 ECRA qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin comparativement à celle d'une antibiothérapie combinant l'ofloxacin et le métronidazole pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* chez seulement 4 femmes souffrant d'une AIP non compliquée. La posologie de moxifloxacin était de 400 mg PO DIE pour 14 jours et celle du comparateur était la suivante : ofloxacin 400 mg PO BID pour 14 jours + métronidazole 500 mg PO BID pour 14 jours [Ross *et al.*, 2006].

Une proportion de guérison microbiologique de 100 % a été rapportée pour les deux groupes de traitement (aucune mesure statistique pour comparer les groupes) [Ross *et al.*, 2006].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacin comparativement à celle d'une antibiothérapie combinant l'ofloxacin et le métronidazole pour traiter une infection à *Mycoplasma genitalium* est jugé faible pour la guérison microbiologique (voir le tableau G-20 de l'annexe G).

En résumé...

- Selon les documents retenus :
 - Pour une infection à *Mycoplasma genitalium* chez des femmes souffrant d'une AIP, la proportion de guérison microbiologique était similaire chez les personnes traitées avec la moxifloxacin et chez celles traitées avec l'ofloxacin combiné au métronidazole (aucune mesure statistique) (**niveau de preuve faible**).

Tableau 19 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine comparativement à celle d'une antibiothérapie combinant l'ofloxacine et le métronidazole chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Moxifloxacine	Ofloxacine + métronidazole	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ross, 2006, 12 pays d'Europe et l'Afrique du Sud (avril 2003 à octobre 2004)	ECRA (13 pays)	Âge moyen : Pour les 741 femmes : Moxifloxacine : 30,1 ans Ofloxacine + métronidazole : 30,5 ans Sexe : 741 (100 %) femmes	741 femmes avec atteinte inflammatoire pelvienne non compliquée, dont 4 chez qui la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée	Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 14 jours ou Ofloxacine 400 mg PO BID pour 14 jours + métronidazole 500 mg PO BID pour 14 jours	Test de contrôle 5 à 24 jours après le traitement	3/3 (100 %)	1/1 (100 %)	Non rapporté
					Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques			
					Parmi les 741 femmes :			
					Effets indésirables de tous types	22,5 %	30,9 %	
					Effets gastro-intestinaux	14,3 %	19,6 %	
					Infections	2,9 %	4,7 %	
					Effets sur le système nerveux	4,8 %	8,8 %	
					Troubles psychiatriques	0,5 %	1,4 %	
					Troubles du système reproducteur ou de la poitrine	0,8 %	1,7 %	
					Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1,6 %	2,2 %	

2.2.2.3 Autres comparaisons avec la moxifloxacin

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer une autre étude établissant des comparaisons d'efficacité avec la moxifloxacin. Les résultats de cette étude ne sont pas analysés en détail dans cet état des connaissances.

Les données extraites de cette étude sont tout de même présentées dans la page qui suit pour consultation au besoin. Les niveaux de preuve scientifique associés à chacune des comparaisons se trouvent quant à eux dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires* du présent rapport [INESSS, 2021a].

Tableau 20 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la moxifloxacine comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la josamycine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Josamycine	Moxifloxacine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Guschin, 2015, Russie (décembre 2006 à janvier 2008)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 30 ans Sexe : 47 (100 %) hommes	47 hommes visitant une clinique ITSS de Moscou ayant une infection à <i>M. genitalium</i> , dont 46 acceptent de participer à l'étude	Josamycine 500 mg PO TID pour 10 jours Si échec de traitement avec josamycine : Moxifloxacine 400 mg PO DIE pour 10 jours	Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR) 10 à 14 jours après la fin du traitement	43/46 (93,5 %)	Après échec avec josamycine : 3/3 (100 %)	Non rapporté

2.2.3 Comparaisons avec la doxycycline

Plusieurs études établissant des comparaisons avec la doxycycline incluent l'azithromycine. Les résultats de ces études sont présentés à la [section 2.2.1](#) du présent document.

2.2.3.1 Autres comparaisons avec la doxycycline

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer d'autres études établissant des comparaisons d'efficacité avec la doxycycline. Les résultats de ces études ne sont pas analysés en détail dans cet état des connaissances.

Les données extraites de ces études sont tout de même présentées dans les pages qui suivent pour consultation au besoin. Les niveaux de preuve scientifique associés à chacune des comparaisons se trouvent quant à eux dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires* du présent rapport [INESSS, 2021a].

Tableau 21 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline comparativement à celle d'une antibiothérapie avec l'érythromycine chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Doxycycline	Érythromycine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Horner, 2001, Royaume-Uni (période à l'étude non rapportée)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 31,3 ans (hommes avec urétrite) 31,1 ans (hommes sans urétrite) Sexe : 178 (100 %) hommes	178 hommes hétérosexuels qui ont fréquenté un hôpital de Londres pour une évaluation de leur santé sexuelle, dont 109 avec urétrite non gonococcique aiguë qui ont été traités et qui ont eu un suivi clinique par la suite. Parmi eux, la présence de <i>M. genitalium</i> a été détectée chez 7 hommes durant le suivi.	Traitement initial : Doxycycline 200 mg PO DIE le jour 1, puis 100 mg PO DIE pendant 13 jours. ou Érythromycine 500 mg PO QID pour 14 jours (si intolérance à la doxycycline). Traitement de l'urétrite persistante : Érythromycine 500 mg PO QID pour 14 jours + Métronidazole 400 mg PO BID pour 5 jours.	Examen clinique 2, 6 et 12 semaines après la visite initiale (ou plus fréquemment si cliniquement indiqué) afin de permettre l'évaluation de la guérison clinique. Guérison clinique : Absence de signe ou symptôme.	0/7 (0 %) (pour doxycycline et érythromycine combinées)	0/7 (0 %) (pour doxycycline et érythromycine combinées)	Non rapporté

Tableau 22 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'une antibiothérapie avec la doxycycline comparativement à celle d'une antibiothérapie avec la minocycline et à celle d'une antibiothérapie combinant la spectinomycine et la minocycline chez des personnes traitées pour une infection à *Mycoplasma genitalium*

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		
						Doxycycline	Minocycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Dupin, 2003, France (mai 2001 à septembre 2001)	Étude de cohorte (1 centre)	Âge moyen : 37,7 ans Sexe : 196 (100 %) hommes	193 hommes (groupe 1 urétrite (n = 83), groupe 2 symptômes urétraux sans urétrite (n = 60), groupe 3 asymptomatique (n = 50)) qui se présentent dans une clinique, dont 19 qui ont eu un résultat positif pour <i>M. genitalium</i> .	9 personnes qui ont eu un résultat positif pour <i>M. genitalium</i> (sur les 19) ont reçu un traitement pour leurs symptômes d'urétrite : Doxycycline 100 mg PO DIE pour 7 jours ou Minocycline 100 mg PO DIE pour 7 jours ou Spectinomycine 2 g IM en dose unique + minocycline 100 mg PO DIE pour 7 jours.	Guérison clinique : Absence de symptômes lors d'une visite de suivi. Guérison microbiologique : Absence de <i>M. genitalium</i> lors des analyses microbiologiques (PCR).	0/1 (0 %)	Guérison clinique : 5/7 (71,4 %) Guérison microbiologique : 3/7 (42,9 %) Minocycline + Spectinomycine : Guérison clinique et microbiologique : 1/1(100 %)	Non rapporté

2.3. Innocuité

Seulement quelques études primaires recensées lors de la présente revue systématique présentent, de manière descriptive, des données sur les effets indésirables. L'ensemble des effets indésirables relevés parmi ces études sont les suivants :

- Doxycycline : effets gastro-intestinaux (nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, anomalie du goût) [Durukan *et al.*, 2020; Read *et al.*, 2019; Schwebke *et al.*, 2011; Stamm *et al.*, 2007], photosensibilité [Durukan *et al.*, 2020; Read *et al.*, 2019], céphalée ou vertiges [Durukan *et al.*, 2020; Read *et al.*, 2019; Stamm *et al.*, 2007], anxiété [Durukan *et al.*, 2020], fatigue [Durukan *et al.*, 2020];
- Azithromycine : effets gastro-intestinaux (nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, anomalie du goût) [Durukan *et al.*, 2020; Read *et al.*, 2019; Terada *et al.*, 2012; Schwebke *et al.*, 2011; Jernberg *et al.*, 2008], céphalée ou vertiges [Durukan *et al.*, 2020];
- Moxifloxacine : effets gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée) [Durukan *et al.*, 2020; Latimer *et al.*, 2019; Terada *et al.*, 2012; Ross *et al.*, 2006], douleurs articulaires/tendinite-douleur au tendon/neuropathie/effets sur le système nerveux [Durukan *et al.*, 2020; Latimer *et al.*, 2019; Ross *et al.*, 2006], céphalée ou vertiges [Durukan *et al.*, 2020], anxiété [Durukan *et al.*, 2020], fatigue [Durukan *et al.*, 2020], candidose [Latimer *et al.*, 2019], infections [Ross *et al.*, 2006].

Dans la monographie des antibiotiques dont l'usage sera recommandé dans le GUO [INESSS, 2021b], les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) rapportés au cours des essais cliniques sont les suivants :

- Azithromycine selon un traitement comportant des doses multiples : diarrhée/selles molles, douleurs abdominales, vomissements, nausées [Pfizer Canada, 2018];
- Moxifloxacine : douleurs abdominales, céphalée, allongement de l'intervalle QT (chez les patients présentant une hypokaliémie concomitante), nausées, diarrhée, dyspepsie, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, vertiges [Bayer Inc., 2020].

DICUSSION

La revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* a permis de retenir 37 publications (34 études primaires et 3 revues systématiques). Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Tout d'abord, cette revue systématique a permis de recueillir des données sur l'efficacité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Globalement, pour une telle infection, la proportion de guérison microbiologique était généralement supérieure :

- chez les personnes traitées avec l'azithromycine comparativement à celles traitées avec la doxycycline (niveau de preuve modéré);
- chez les personnes traitées avec la moxifloxacine comparativement à celles traitées avec l'azithromycine ou la doxycycline. Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacine l'ont généralement reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine ou avec un autre antibiotique (niveau de preuve faible);
- chez les personnes traitées avec la moxifloxacine ou avec la pristinaamycine comparativement à celles traitées avec l'azithromycine. Cependant, les personnes qui ont reçu la moxifloxacine ou la pristinaamycine l'ont reçue après un échec de traitement avec l'azithromycine (niveau de preuve faible).

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les deux schémas posologiques d'azithromycine étudiés (1 g PO en dose unique versus 500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) n'a été rapportée concernant la guérison microbiologique dans deux études de cohorte (niveau de preuve faible). Cependant, deux revues systématiques récentes avec méta-analyse rapportent des résultats en faveur de l'utilisation du schéma posologique multidose d'azithromycine (500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) pour traiter les infections à *Mycoplasma genitalium*; une d'entre elles mentionne une diminution avec les années de la guérison microbiologique associée à une dose unique d'azithromycine de 1 gramme [Lau *et al.*, 2015] et l'autre revue systématique rapporte moins d'échecs de traitement et moins de développement de résistance dans le groupe multidose par rapport au groupe unidose [Horner *et al.*, 2018].

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* ont des profils d'innocuité favorables. Ils peuvent être associés à certains effets indésirables légers et transitoires, surtout de nature gastro-intestinale. Ces effets demeurent peu fréquents.

Forces et limites

Une des forces principales de la revue systématique réalisée pour le présent projet est qu'elle repose sur une méthodologie rigoureuse et explicite, qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Plusieurs études ont été recensées, mais peu d'entre elles permettent réellement de se prononcer sur l'efficacité comparative des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Les études disponibles étaient surtout de nature descriptive, rapportant les proportions de guérison microbiologique observées. De plus, les données probantes sont, pour la presque totalité, associées à un niveau de preuve jugé faible à partir des études primaires retenues. Selon l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'ASPC servant à évaluer la qualité des ECRA et des études observationnelles, la qualité méthodologique des études retenues variait entre faible et moyenne. De plus, les études comportaient un risque de biais modéré à élevé.

CONCLUSION

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- Plusieurs études ont été recensées, mais peu d'entre elles permettent de se prononcer sur l'efficacité comparative des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Les données scientifiques disponibles présentent également plusieurs limites sur le plan méthodologique.
- Les données suggèrent toutefois que l'azithromycine et la moxifloxacine semblent efficaces pour le traitement des infections confirmées à *Mycoplasma genitalium*, avec des niveaux de preuve faibles.
- Bien que peu de données de qualité et récentes soient disponibles, le schéma multidose d'azithromycine (500 mg PO DIE x 1 jour suivi de 250 mg PO DIE x 4 jours) semble tout de même associé à de meilleurs résultats relativement aux paramètres d'efficacité et de développement de résistance (comparativement à une dose unique d'azithromycine de 1 gramme) (niveau de preuve faible).
- Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* peuvent être associés à certains effets indésirables légers et transitoires, surtout de nature gastro-intestinale.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Anagrus C, Lore B, Jensen JS. Treatment of *Mycoplasma genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic. PLoS One 2013;8(4):e61481.
- Bayer Inc. Monographie : Avelox®. Comprimés de moxifloxacin. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055327.PDF.
- Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, Abdo H, Fairley CK, Chen MY, *et al.* Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. Clin Infect Dis 2015;60(8):1228-36.
- Bjornelius E, Anagrus C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E, *et al.* Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: A controlled clinical trial. Sex Transm Infect 2008;84(1):72-6.
- Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. PLoS One 2008;3(11):e3618.
- Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, *et al.* Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. Emerg Infect Dis 2006;12(7):1149-52.
- Dupin N, Bijaoui G, Schwarzsinger M, Ernault P, Gerhardt P, Jdid R, *et al.* Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. Clin Infect Dis 2003;37(4):602-5.
- Durukan D, Read TR, Murray G, Doyle M, Chow EP, Vodstrcil LA, *et al.* Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline-moxifloxacin and doxycycline-2.5g azithromycin for the treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: Efficacy and tolerability. Clin Infect Dis 2020;71(6):1461-8.
- Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women. J Antimicrob Chemother 2015;70(11):3134-40.
- Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. Sex Transm Infect 2003;79(4):318-9.
- Gambini D, Decleva I, Lupica L, Ghislanzoni M, Cusini M, Alessi E. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: Prevalence and clinical efficacy of eradication. Sex Transm Dis 2000;27(4):226-9.

- Gesink D, Racey CS, Seah C, Zittermann S, Mitterni L, Juzkiw J, *et al.* *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance. *Can Fam Physician* 2016;62(2):e96-e101.
- Gundevia Z, Foster R, Jamil MS, McNulty A. Positivity at test of cure following first-line treatment for genital *Mycoplasma genitalium*: Follow-up of a clinical cohort. *Sex Transm Infect* 2015;91(1):11-3.
- Guschin A, Ryzhikh P, Rumyantseva T, Gomberg M, Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis* 2015;15:40.
- Henning D, Eade D, Langstone A, Bean-Hodges A, Marceglia A, Azzopardi P. Asymptomatic *Mycoplasma genitalium* infection amongst marginalised young people accessing a youth health service in Melbourne. *Int J STD AIDS* 2014;25(4):299-302.
- Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, Moi H. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2018;94(1):14-20.
- Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001;32(7):995-1003.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* – Annexes complémentaires de l'état des connaissances. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Élaboration d'un guide d'usage optimal sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang – Infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*. Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/>.
- Institut national 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. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Ito S, Mizutani K, Seike K, Sugawara T, Tsuchiya T, Yasuda M, *et al.* Prediction of the persistence of *Mycoplasma genitalium* after antimicrobial chemotherapy by quantification of leukocytes in first-void urine from patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2014;20(5):298-302.

- Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: An open study. *Int J STD AIDS* 2008;19(10):676-9.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Latimer RL, Read TR, Vodstrcil LA, Goller JL, Ong JJ, Fairley CK, *et al.* Clinical features and therapeutic response in women meeting criteria for presumptive treatment for pelvic inflammatory disease associated with *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Dis* 2019;46(2):73-9.
- Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FY, Hocking JS. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61(9):1389-99.
- Li WN, Shi L, Long XY, Li Y, Zhu WB, Liu G. *Mycoplasma genitalium* incidence, treatment failure, and resistance: a retrospective survey of men of infertile couples from a hospital in China. *Andrology* 2020;8(1):91-100.
- Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS* 2017;28(11):1106-14.
- Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Golden MR, *et al.* Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(7):934-42.
- Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1649-54.
- Ong JJ, Aung E, Read TR, Fairley CK, Garland SM, Murray G, *et al.* Clinical characteristics of anorectal *Mycoplasma genitalium* infection and microbial cure in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2018;45(8):522-6.
- Ovens KJ, Reynolds-Wright JJ, Cross EL, Rickwood L, Hassan-Ibrahim MO, Soni S. High rates of treatment failure for *Mycoplasma genitalium* among men and women attending a sexual health clinic. *BMJ Sex Reprod Health* 2020;46(2):132-8.
- Pfizer Canada. Monographie : Zithromax^{MD}. Dihydrate d'azithromycine. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047519.PDF.
- Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, Bissessor M, Vodstrcil L, Chow EP, *et al.* Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral *Mycoplasma genitalium*: Impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis* 2017;64(3):250-6.

- Read TR, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, *et al.* Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: A prospective evaluation. *Clin Infect Dis* 2019;68(4):554-60.
- Romano SS, Jensen JS, Lowens MS, Morgan JL, Chambers LC, Robinson TS, *et al.* Long duration of asymptomatic *Mycoplasma genitalium* infection after syndromic treatment for nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2019;69(1):113-20.
- Ross JD, Cronje HS, Paszkowski T, Rakoczi I, Vildaite D, Kureishi A, *et al.* Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: Results of a multicentre, double blind, randomised trial. *Sex Transm Infect* 2006;82(6):446-51.
- Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, Sena AC, Martin DH, Lopez LM, *et al.* Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens—A randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;52(2):163-70.
- Sena AC, Lensing S, Rompalo A, Taylor SN, Martin DH, Lopez LM, *et al.* *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. *J Infect Dis* 2012;206(3):357-65.
- Stamm WE, Batteiger BE, McCormack WM, Totten PA, Sternlicht A, Kivel NM. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis* 2007;34(8):545-52.
- Terada M, Izumi K, Ohki E, Yamagishi Y, Mikamo H. Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Chemother* 2012;18(3):313-7.
- Twin J, Jensen JS, Bradshaw CS, Garland SM, Fairley CK, Min LY, Tabrizi SN. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One* 2012;7(4):e35593.
- Walker J, Fairley CK, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Twin J, Chen MY, *et al.* *Mycoplasma genitalium* incidence, organism load, and treatment failure in a cohort of young Australian women. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1094-100.
- Wikstrom A et Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: A common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006;82(4):276-9.

*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

