

Approche pharmacocinétique du traitement antibiotique des infections génitales chroniques masculines

A. LOZNIOWSKI*, V. DROUINOT*, M. WEBER*, A. LE FAOU**

*Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Central et

**Laboratoire de Microbiologie, Hôpital de Brabois, CHU, Nancy.

RESUME

Le traitement antibiotique des infections génitales chroniques masculines n'est pas satisfaisant car les guérisons sont obtenues moins d'une fois sur deux et les récurrences sont fréquentes. La bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques des molécules actives *in vitro* sur les bactéries responsables de ce type d'infection permet de sélectionner pour le traitement de ces infections des antibiotiques diffusant *a priori* dans les voies génitales. Cependant les résultats des études faites chez l'animal sont difficilement exploitables. Le diagnostic d'une infection génitale chronique est difficile. La spermoculture ne permet pas toujours d'isoler une bactérie que l'on puisse mettre en cause et elle peut être négative même en cas d'infection bactérienne vraie. Le traitement sera si possible adapté, mais il sera souvent empirique. Les antibiotiques montrant une bonne efficacité (éradication du germe, disparition des symptômes) sont en nombre limité : cyclines, triméthoprime-sulfaméthoxazole, macrolides et fluoroquinolones. Ils devront être prescrits pour une période d'au moins 6 semaines.

Mots clés : infection génitale chronique, antibiotique, pharmacocinétique, prostate, traitement.

INTRODUCTION

L'infection génitale est une entité clinique de diagnostic difficile. Très souvent, la description de l'atteinte est ramenée à la notion de prostatite chronique. Ce terme réducteur est souvent inexact car des lésions de l'épididyme, des vésicules séminales voire des testicules sont souvent associées à une symptomatologie manquant de spécificité. Dans ces atteintes, *Escherichia coli* est le plus fréquent [60 à 80% des bactéries isolées] mais d'autres entérobactéries peuvent être présentes (*Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.*) [25]. Les autres bactéries peuvent être considérées comme potentiellement pathogènes (entérocoques et rarement *Staphylococcus aureus*) ou saprophytes (*Pseudomonas spp.*, staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) [3, 25]. Le rôle d'*Ureaplasma urealyticum* et de *Chlamydia trachomatis* reste discuté [8]. Les antibiotiques les plus couramment utilisés pour le traitement des infections génitales chroniques sont : le cotrimoxazole, les macrolides, les cyclines de 2ème génération et les fluoroquinolones [13, 16, 26, 27]. Les meilleurs résultats cliniques ont été obtenus avec des traitements de longue durée mais les taux de guérison bactériologique varient de 50 à 70% et les récurrences sont fréquentes [13, 16, 18, 26, 27, 29]. Cette difficulté d'éradication n'est qu'exceptionnelle-

ment due à une acquisition de résistance aux antibiotiques en cours de traitement [6, 14, 15, 22].

BASES THEORIQUES DU CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

En théorie, un diagnostic bactériologique précis est indispensable au choix de l'antibiothérapie. Malheureusement ce diagnostic n'est pas toujours possible dans les infections génitales chroniques du fait de l'existence d'infections paucibactériennes, siégeant dans des micro-abcès sans communication avec les voies urinaires. Pour qu'un antibiotique puisse être utilisé dans ce type d'infection il faut :

- qu'il soit actif vis-à-vis de l'espèce isolée ou, dans le cas où le diagnostic bactériologique est resté négatif, que son spectre d'activité recouvre les espèces bactériennes habituellement responsables,
- que sa diffusion prostatique extracellulaire et aussi intracellulaire soit satisfaisante et,
- que l'activité antibactérienne demeure stable au site infecté.

Le seul organe des voies génitales mâles aisément accessible aux études pharmacocinétiques est la prostate. Ceci explique que les seules études pharmacocinétiques réalisées dans cette sphère concernent la prostate.

A la différence des capillaires de la plupart des tissus de l'organisme, les capillaires prostatiques ne sont pas fenestrés et présentent des jonctions inter-cellulaires étroites [2]. En l'absence de mécanismes de transport actif, une diffusion passive permet la pénétration des antibiotiques. Seules les molécules fortement liposolubles sont *a priori* capables de traverser passivement cette barrière sous une forme non ionisée et libre [30]. Or, pour un antibiotique donné, la concentration de sa forme non ionisée est fonction de sa structure chi-

mique et du pH du milieu [10]. La concentration des antibiotiques dans les sécrétions prostatiques sera donc fonction du pH plasmatique, du pH de l'interstitium prostatique et du pH des sécrétions prostatiques dans les acini. Chez l'homme le pH moyen des sécrétions prostatiques est de 7,2 à l'état normal et de 8,3 en cas de prostatite chronique bactérienne [1]. Dans ce cas, seules les molécules acides faibles ou amphotères sont non ionisées et donc capables *a priori* de diffuser. Les antibiotiques qui répondent plus ou moins complètement à ces différents critères pharmacocinétiques sont : certaines fluoroquinolones, les cyclines, le sulfaméthoxazole et à un moindre degré la pristinamycine.

Les fluoroquinolones sont actives vis-à-vis de la plupart des espèces isolées et présentent une excellente diffusion intracellulaire (Tableau 1). Ces molécules sont cependant peu ou pas actives sur les staphylocoques résistants à la méthicilline et les entérocoques. La pristinamycine pourrait être intéressante en raison de son activité sur les staphylocoques résistants à la méthicilline, sur *U. urealyticum* et à un moindre degré sur les entérocoques. Elle est cependant inactive, comme les macrolides, sur les bacilles à Gram (-).

ETUDE DE LA DIFFUSION INTRA-PROSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES

1. Etudes réalisées chez l'homme

La détermination des concentrations intraprostatiques des antibiotiques a été réalisée soit à partir d'échantillons tissulaires (après adénomectomie ou prostatectomie) soit à partir d'éjaculats ou de sécrétions prostatiques (Tableau 3) [4, 7, 19, 20].

Les molécules présentant la meilleure diffusion intra-prostatique sont : les cyclines, le thiamphénicol, les fluoroquinolones, les macrolides et le triméthoprime. Ainsi, les macrolides et le triméthoprime, molécules

Tableau 1 : Activité in vitro de quelques antibiotiques utilisables dans le traitement des infections génitales chroniques masculines [5, 21].

	Tsu	Thi	Min	Pri	Azi	Ofx
<i>Escherichia coli</i>	+	±	±	-	-	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	±	-	-	-	±
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	±	±	±	-	-	±
<i>Enterobacter spp.</i>	±	±	-	-	-	±
<i>Serratia spp.</i>	±	-	-	-	-	±
<i>Staphylococcus sp.</i>	±	±	±	+	+/. ^a	+/. ^a
Entérocoques	-	±	±	±	±	-

Tsu : triméthoprime-sulfaméthoxazole, Thi : thiamphénicol, Min : minocycline, Azi : azithromycine, Ofx : ofloxacin.
Espèces habituellement sensibles : +, modérément ou inconstamment sensibles : ±, ou le plus souvent résistantes : -.

^a Staphylocoques résistants à la méthicilline

Tableau 2 : Diffusion intraprostatique de quelques antibiotiques chez l'homme.

Antibiotiques	Voie adm.	Posologie (g)	Type de prélèvement prostatique	Rapport des concentrations prostate/sérum	Réf.
Triméthoprime	PO	0,32	P, NI	1,1	11
Sulfaméthoxazole	PO	1,60	P, NI	0,1	11
Thiamphénicol	IV	1	P, NI	1,9	11
Azithromycine	PO	0,5	P, NI	>14,8	7
Minocycline	PO	0,2	SP, I	2,5	11
Ofloxacin	IV	0,4	E, NI	2,05 - 3,98	19
Norfloxacin	PO	0,40	P, NI	0,59 - 1,29	4

Voie adm. : voie d'administration (PO : orale, IV : intraveineuse), P : tissu prostatique, NI : patient non infecté, I : patient infecté, SP : sécrétions prostatiques, E : éjaculat.

Tableau 3 : Diffusion intra-prostatique de 4 fluoroquinolones chez le rat après administration par voie sous cutanée d'une dose unique de 20 mg/kg (Le Faou et coll.)

Antibiotiques	Concentrations maximales moyennes		Rapport prostate/sérum ^a
	Prostate (mg/kg)	Sérum (mg/l)	
Ofloxacin	7,9	3,9	3
Tosufloxacin	4,7	0,6	3,6
Témafloxacin	5,5	4,4	1,8
Difloxacin	4,5	4,2	1

^a : correspond au rapport des aires sous la courbe prostate / sérum (aire sous la courbe = surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations en fonction du temps)

basiques, sont présents à des concentrations suffisantes *in vivo*. Ceci est *a priori* en contradiction avec les bases théoriques développées dans le chapitre précédent. Les concentrations tissulaires ainsi déterminées représentent non seulement la concentration au sein des acini mais également celle dans le stroma interstitiel qui représente environ 50% du tissu prostatique, à l'état normal, et 70% en cas d'adénome. C'est la raison pour laquelle les dosages d'antibiotiques dans les sécrétions prostatiques après massage et/ou dans le sperme (composé à 70% de liquide d'origine prostatique) permettent de mieux apprécier les concentrations obtenues dans les acini. Cependant, la contamination des échantillons par de l'urine doit être évitée car les concentrations urinaires souvent beaucoup plus élevées que celles du parenchyme prostatique [12]. Cette contamination peut être prévenue par une double cathétérisation (vésicale et urétrale) [24] ou la recherche d'un marqueur de la présence d'urine dans le prélèvement (substances de contraste à élimination rénale comme l'ioipamidol ou l'iohexol) [9, 17, 20]. Ces manœuvres sont cependant discutables tant sur un plan technique qu'éthique. En fait, la contamination urinaire est rarement évaluée, rendant les résultats de ces études ininterprétables d'autant plus que ces travaux sont effectués chez l'homme sain. Or, l'inflammation chronique de la prostate entraîne des modifications du pH des sécrétions prostatiques (alcalinisation) et des altérations du tissu interstitiel, qui peuvent modifier la diffusion des médicaments. Ainsi, la diffusion des antibiotiques dans l'appareil génital masculin reste mal connue.

2. Modèles animaux

Le chien est souvent utilisé car il permet le recueil direct des sécrétions prostatiques après ligature du col vésical et des canaux déférents et injection de pilocarpine pour stimuler la sécrétion prostatique [15, 28].

Dans ce modèle, les macrolides, la clindamycine et le triméthoprime ont montré une bonne diffusion dans les sécrétions prostatiques. L'extrapolation à l'homme est difficile car la prostate est composée de 90 à 95% d'épithélium, le pH du liquide prostatique est acide et enfin la stimulation de la sécrétion prostatique est un facteur de dilution.

Le rat est plus rarement utilisé et seulement pour étudier la diffusion intra-prostatique des fluoroquinolones : difloxacin, tosufloxacin, témafloxacin, ofloxacin (A. Le Faou, A. Clavert, C. Koechlin et F. Jehl, résultats non publiés) (Tableau 3) et norfloxacin [23]. Le Faou et coll. ont montré que les antibiotiques de structure voisine présentent des différences importantes de diffusion intra-tissulaire. Dans l'étude de Nickel et coll.[23], la détermination des concentrations de norfloxacin a été réalisée sur des «sécrétions» prostatiques recueillies après centrifugation des lobes ventraux de prostate infectée ou non, déposés dans de la laine de verre. Les concentrations de norfloxacin n'étaient pas significativement différentes selon la présence ou non d'une prostatite chronique. Les échecs thérapeutiques observés dans ce travail (7/18 rats : 39 %) n'étaient pas dus à une mauvaise diffusion tissulaire de l'antibiotique mais plus probablement à une mauvaise diffusion dans les micro-abcès et/ou les foyers infectieux contenant des bactéries protégées par des biofilms polysaccharidiques.

Ces modèles sont plus faciles à manipuler que le chien et peuvent permettre de reproduire les prostatites chroniques même si le pH des sécrétions prostatiques reste plus faible que celui observé chez l'homme [23]. Leur inconvénient principal est le risque de contamination urinaire.

CONCLUSION

La diffusion des antibiotiques dans la prostate et ses sécrétions reste mal connue tant chez l'homme sain que chez l'homme infec-

té. Aucun renseignement n'est disponible sur la diffusion de ces molécules dans les autres parties de l'appareil génital mâle. Il est difficile d'envisager des études autres que celles effectuées jusqu'à présent chez l'homme. Le modèle de la prostatite chronique chez le rat est séduisant bien qu'il soit difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme. Cependant, ce modèle permettrait d'expliquer les échecs du traitement des infections génitales chroniques qui seraient dus à une mauvaise pénétration des antibiotiques dans les foyers infectieux malgré une bonne diffusion tissulaire. Aussi, le choix des molécules et leur modalité d'administration reposent à l'heure actuelle plus sur des résultats d'essais thérapeutiques que sur des critères purement objectifs. Le traitement de l'infection génitale chronique masculine reste limité à l'utilisation des antibiotiques précités, pendant au moins 6 semaines en raison du processus infectieux chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARZA M., CUCHURAL G. : The penetration of antibiotics into the prostate in chronic bacterial prostatitis. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1984, 3 : 503-505.
2. BARZA M. : Anatomical barriers for antimicrobial agents. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993, suppl. 1 : S31-S35.
3. BERMAN B., WEDREN H., HOLM S.E. : *Staphylococcus saprophyticus* in males with symptoms of chronic prostatitis. *Urology* 1984, 34 : 241-255.
4. DAN M., GOLOMB J., GOREA A., LINDNER A., BERGER S.A. : Penetration of norfloxacin into prostatic tissue following single-dose oral administration. *Chemotherapy* 1987, 33 : 240-242.
5. Dictionnaire Vidal, Ed. du Vidal, Paris, 1995.
6. EYKYN S., BULTITUDE M.I., MAYO M.E., LLOYD-DAVIES R.W. : Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. *Br. J. Urol.* 1974, 46 : 527-532.
7. FOULDS G., MADSEN P., COX C., SHEPARD R., JOHNSON R. : Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991, 10 : 868-871.
8. GRISE PH., LEMELAND J.F., HUMBERT G. : Critères de diagnostic des prostatites chroniques. *La Lettre de l'Infectiologue* 1994, 9 : 312-316.
9. HOFSTETTER A., RANGOONWALA R., BOHN G., EICHSTÄDTER H.M. : Harnbeimenengungen im Prostataexprimat. *Diagnostk.* 1977, 10 : 78.
10. LABAUNE J.P. : Pharmacocinétique - Principes fondamentaux, Ed. Masson, Paris, 1988 : 7-33.
11. GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGHES C.E., BAMBERGER D.M. Extravascular antimicrobial distribution in man. In : Lorian V. ed. *Antibiotics in laboratory medicine.* Baltimore, William and Wilkins, 1986 : 938-94.
12. MADSEN P.O., DRESCHER P., GASSER J.C. Basis for antibacterial treatment of protatitis : experimental and clinical pharmacokinetic studies and models. In : Weidmer W., Madsen P.O., H.G Schieffer eds. *Prostatitis : etiopathology, diagnosis and therapy.* Berlin, Springer-Verlag, 1994 : 109-22.
13. MEARES E.M. : Prostatitis : observations on activity of trimethoprim-sulfamethoxazole in the prostate. *J. Infect. Dis.* 1973, 128 : 679.
14. MEARES E.M. : Infection stones of the prostate gland. Laboratory diagnosis and clinical management. *Urology* 1974, 4 : 560-566.
15. MEARES E.M. : Prostatitis : review of pharmacokinetics and therapy. *Rev. Infect. Dis* 1982, 4 : 475-483.
16. MOBLEY D.F. : Erythromycin plus sodium bicarbonate in chronic bacterial prostatitis. *Urology* 1974, 3 : 60-62.
17. NABER K.G., SÖRGE F., KEES F., SCHUMACHER H., METZ R., GROBECKER H. : In vitro activity of fleroxacin against isolates causing complicated urinary tract infections and concentrations in seminal and prostatic fluid and in prostatic adenoma tissue. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988, 22 (suppl. D) : 199.
18. NABER K.G. : Use of quinolones in urinary tract infections and prostatitis. *Rev. Infect. Dis.* 1989, 11 : 1321.
19. NABER K.G., KINSIG M., SÖRGE F., WEIGEL D. : Penetration of ofloxacin into prostatic fluid, ejaculate and seminal fluid. *Infection* 1993, 21 : 28-30.
20. NABER K.G., SÖRGE F., KINSIG M., WEIGEL D.M. : Penetration of ciprofloxacin into prostatic fluid, ejaculate and seminal fluid in volunteers after an oral dose of 750 mg. *J. Urol.* 1993, 150 : 1718-1721.
21. NEUMAN M. : Vade-mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux, Ed. Maloine, Paris, 1990.

22. NICKEL J.C., COSTERTON J.W. : Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1993, 23 : 107.
23. NICKEL J.C., DOWNEY J., CLARK J., CERI H., OLSON M. : Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J. Urol.* 1995, 153 : 527-529.
24. NIELSEN M.L., HANSEN I. : Trimethoprim in human prostatic tissue and prostatic fluid. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1972, 6 : 244.
25. ORLAND S.M., HANNO P.M., WEIN A.J. : Prostatitis, prostatosis and prostatodynia. *Urology* 1985, 25 : 439-459.
26. PAULSON D.F., WHITE R.D. : Trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline-hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis. *J. Urol.* 1978, 102 : 184-185.
27. SCHAEFFER A.J., DARRAS F.S. : The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J. Urol.* 1992, 144 : 690.
28. STAMEY T.A., MEARES E.M., WINNINGHAM D.G. : Chronic prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J. Urol.* 1970, 103 : 187-194.
29. WEIDNER W., SCHIEFER H.G., BRÄHLER E. : Refractory chronic bacterial prostatitis : a re-evaluation of ciprofloxacin treatment after a median follow up of 30 months. *J. Urol.* 1991, 146 : 350.
30. WHELTON A., STOUT R.L. : An overview of antibiotic tissue penetration. In : Ristuccia A.M., Cuhna B.A. eds. *Antimicrobial Therapy*. New York : Raven Press, 1984, 365-378.

ABSTRACT

A. LOZNIWSKI*, V. DROUINOT*, M. WEBER*, A. LE FAOU**

Antibiotherapy of chronic bacterial genital infection is not satisfactory as patients are cured in less than one case upon two and relapse is frequent. A good knowledge of pharmacokine-

tics of antibiotics with good activity in vitro against responsible bacteria is compulsory. In man, local diffusion of antibiotics is limited to prostatic tissue or secretions in noninfected individuals. No data are available in patients with chronic infection which are known to modify secretion parameters and could alter antibiotics diffusion. For pharmacological studies animal models are of limited help. Dog prostate is very different from men's one and secretion are very acidic but it is a very convenient model for obtaining prostatic secretions. Rat prostate is easily removed and may be infected experimentally. However, it is difficult to extrapolate the obtained results to human. Thus, antibiotic diffusion in male genital tract remains largely unknown. Ehtical reasons render more thorough investigations impossible. Antibiotherapy of chronic genital infection has to be adapted to isolated bacteria and must use drugs with a good local diffusion. However, this is difficult as cultures of semen and/or prostatic secretions do not always permit isolation of bacteria. Thus, the treatment is often empirical. Antibiotics with good efficacy (elimination of bacteria, regression of symptoms) are of limited number : cyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, macrolides and fluoroquinolones. They have to be administered for at least 6 weeks because of the chronic infectious process.

Key-words : chronic genital infection, antibiotics, pharmacokinetics, prostate, treatment.