

Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline

Communiqué de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),
23 novembre 2017

Contexte: En raison de problèmes de production, le laboratoire Sandoz a déclaré une rupture de stock pour la spécialité Benzathine benzylpénicilline 2,4 MUI à compter de début décembre 2017. Les problèmes de production concernent aussi le dosage à 1,2 MUI. Cependant les stocks pour ce dosage sont plus importants et permettront de pallier, dans une certaine mesure et de manière provisoire, l'absence du dosage à 2,4 MUI. D'autres pays européens sont concernés par cette rupture de stock et contrairement à 2014 il ne sera pas possible de compenser cette situation par le recours à la Sigmacillina. (point d'information ANSM Novembre 2017.)

Sources: Bibliographie [1-15], recommandations Européennes [3] et Nord-Américaines [14].

Points-clés :

- 1. La benzathine pénicilline G est de loin le 1^{er} choix pour le traitement des syphilis non neurologiques**, en termes d'efficacité, de tolérance et de spectre. Chez l'adulte, **une injection de 2,4 M UI suffit en cas de syphilis précoce** (contamination < 1 an), qu'elle soit symptomatique ou non. **Trois injections sont requises (1/semaine) en cas de syphilis tardive** (contamination datant de plus d'un an ou impossible à dater). Ceci implique que ce traitement soit privilégié même au prix d'une administration plus complexe (exemple: nécessité de 2 injections pour administrer 2,4 M UI avec la spécialité Sigmacillina®).
- 2. Le 2^{ème} choix, en dehors de la grossesse et des enfants, est la doxycycline**, à la posologie de 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 14 jours si syphilis d'acquisition récente (< 1 an), et 28 jours si syphilis d'acquisition ancienne ou impossible à dater.
- 3. La ceftriaxone est une autre alternative**, également peu documentée, qui présente l'inconvénient de son **spectre large, de son administration par injections**, et de l'absolue nécessité de la **poursuivre au minimum 8 jours pour une syphilis récente**.
- 4. Pour les femmes enceintes, aucune autre alternative que la pénicilline G n'est acceptable** (après désensibilisation, si nécessaire).
- 5. Chez les patients allergiques aux bêta-lactamines, les alternatives à la doxycycline sont problématiques:** i) la minocycline présente une balance bénéfices/risques douteuse: données d'efficacité très limitées [16], **risque de DRESS potentiellement fatal (contre-indication absolue chez les sujets de peau noire)**; ii) L'azithromycine n'est pas une alternative acceptable en France compte tenu du niveau élevé de résistance génotypique de *Treponema pallidum* identifiée par la mutation A2058G. iii) 8% des patients allergiques à la pénicilline le sont également à la ceftriaxone [17].
- 6. Quelle que soit l'alternative proposée, elle doit être impérativement encadrée d'une surveillance stricte de la décroissance du titre de la sérologie VDRL**, qui doit être divisée par 4 (2 dilutions), à 6 mois.
- 7. Cette situation de pénurie de benzathine pénicilline G renforce la nécessité de respecter à la lettre les indications thérapeutiques (tableau).**

	Syphilis récente ¹	Syphilis ancienne ²	Remarques
Benzathine pénicilline G	2,4 M UI 1 injection IM	2,4 M UI 3 injections (J1, J8, J15)	Premier choix, à privilégier si disponible
Doxycycline	100 mg x 2/j x 14 j	100 mg x 2/j x 28 j	Contre-indications: enfants < 8 ans, grossesse
Ceftriaxone	1 g/j x 8-10 jours	?	Spectre large
Minocycline³	100 mg x 2/j x 14 j	100 mg x 2/j x 28 j	Risque de Dress syndrome (contre-indiqué si peau noire)

¹ Syphilis primaire, secondaire, ou latente précoce (la contamination date de moins d'un an, de manière certaine)

² Syphilis tardive ou latente (contamination datant de plus d'un an ou impossible à dater)

Rédaction: Groupe recommandation SPILF

Références

1. Bai ZG, Wang B, Yang K, Tian JH, Ma B, Liu Y, *et al.* Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012,**6**:CD007270.
2. Bai ZG, Yang KH, Liu YL, Tian JH, Ma B, Mi DH, *et al.* Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS* 2008,**19**:217-221.
3. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009,**20**:300-309.
4. Ghanem KG, Erbedding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006,**42**:e45-49.
5. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011,**53** Suppl 3:S110-128.
6. Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *N Engl J Med* 2005,**353**:1291-1293.
7. Hook EW, 3rd, Behets F, Van Damme K, Ravelomanana N, Leone P, Sena AC, *et al.* A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis* 2010,**201**:1729-1735.
8. Hook EW, 3rd, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002,**29**:486-490.
9. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008,**21**:83-91.
10. Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, *et al.* Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis* 2005,**32**:1-6.
11. Muldoon EG, Walsh A, Crowley B, Mulcahy F. *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sex Transm Dis* 2012,**39**:784-786.
12. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, *et al.* Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005,**353**:1236-1244.
13. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008,**121**:903-908.
14. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010,**59**:1-110.
15. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 2007,**34**:472-474.
16. Velasco JE, Miller AE, Zaias N. Minocycline in the treatment of venereal disease. *JAMA* 1972,**220**:1323-1325.
17. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001,**345**:804-809.