

# Forum 19 : actualité en IST

## Pr Nicolas Dupin



# Syphilis

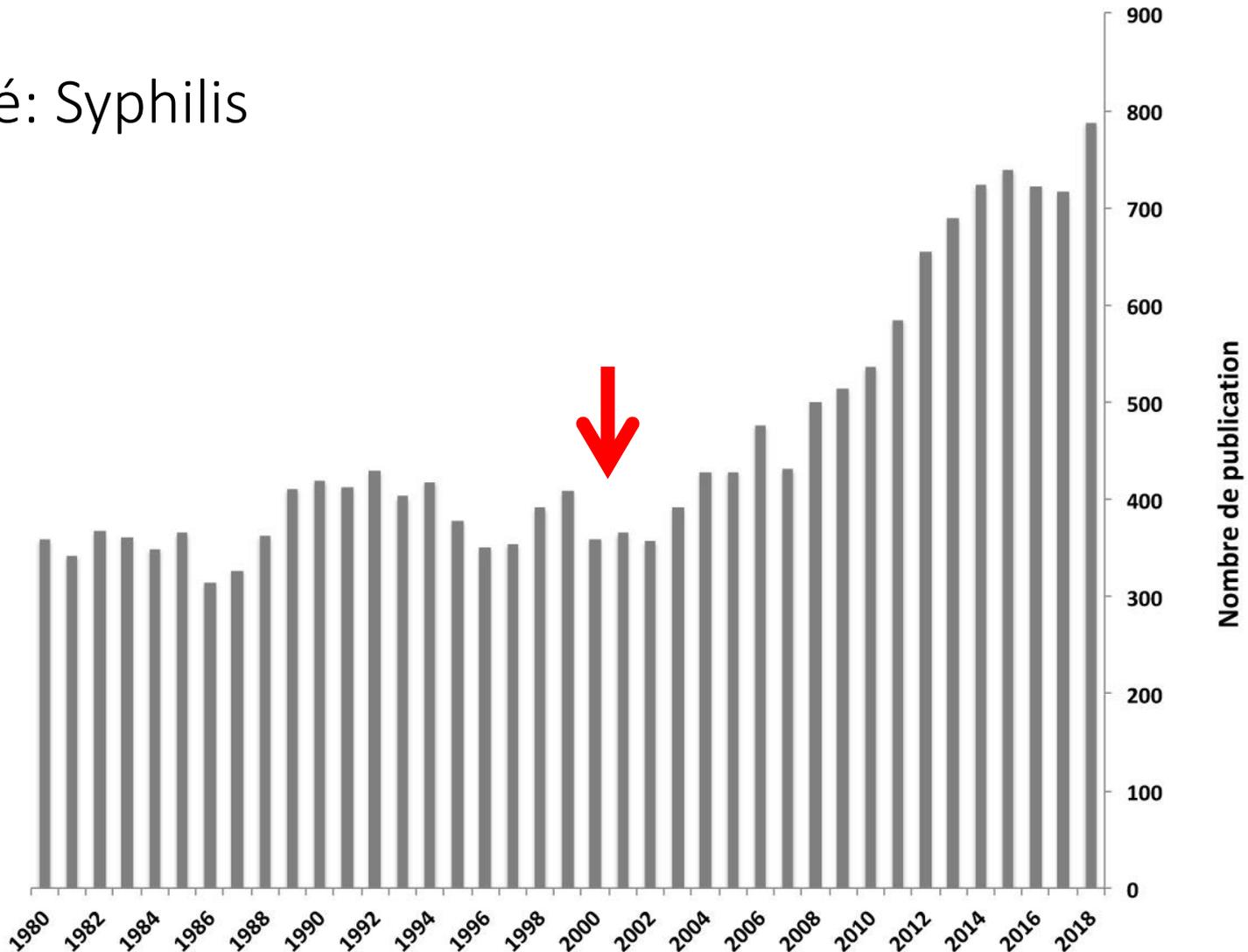


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

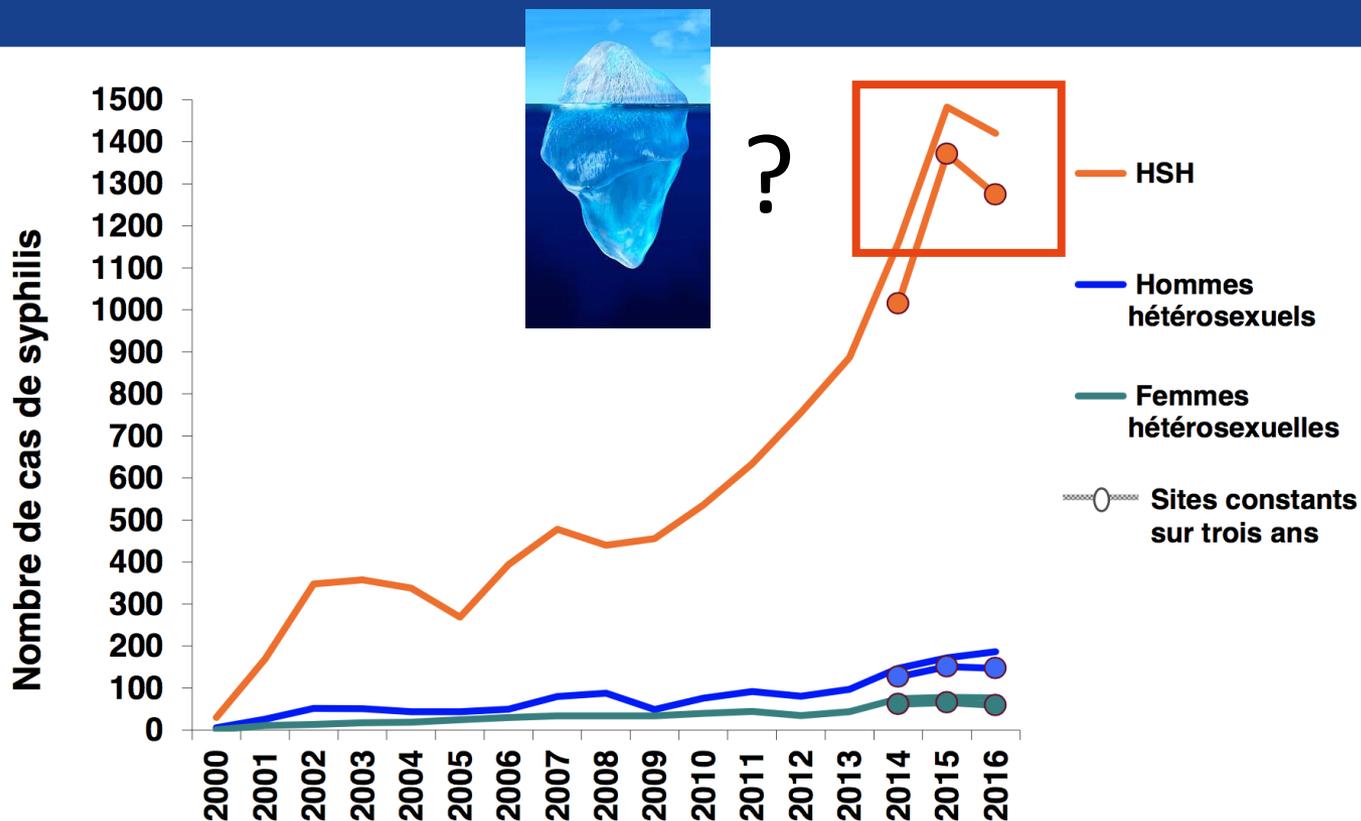
Moshiri, NEJM 2018

# Nombre de publications indexées dans PubMed

Mot clé: Syphilis

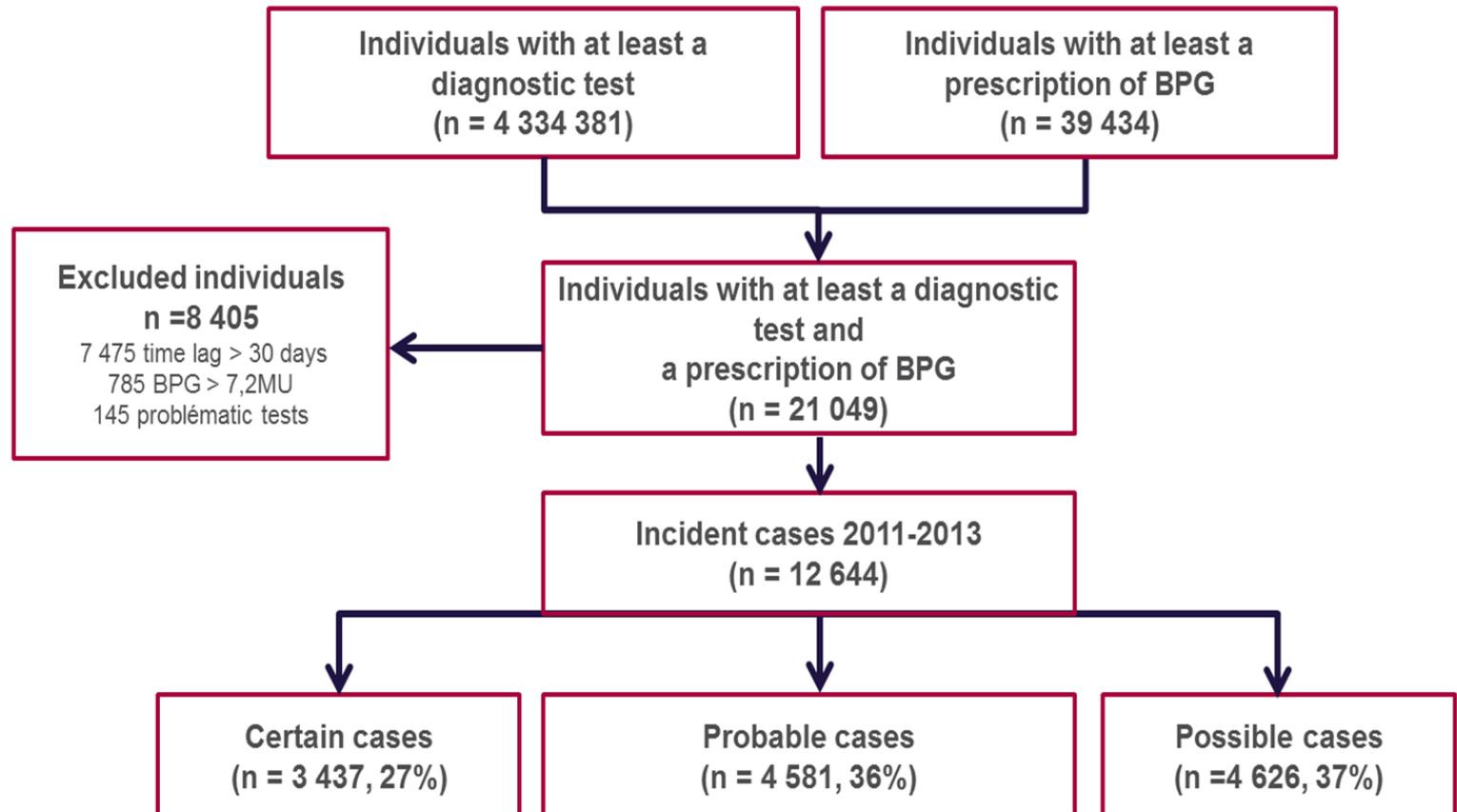


# SYPHILIS RÉCENTES : PAS D'AUGMENTATION EN 2016 (À CONFIRMER)



Source: Santé publique France, réseau RésIST, 2000-2015

Figure 2- Syphilis cases identification throughout claims databases, SNIIR-AM DCIR data base, France 2011-13





**B**

20

20

20

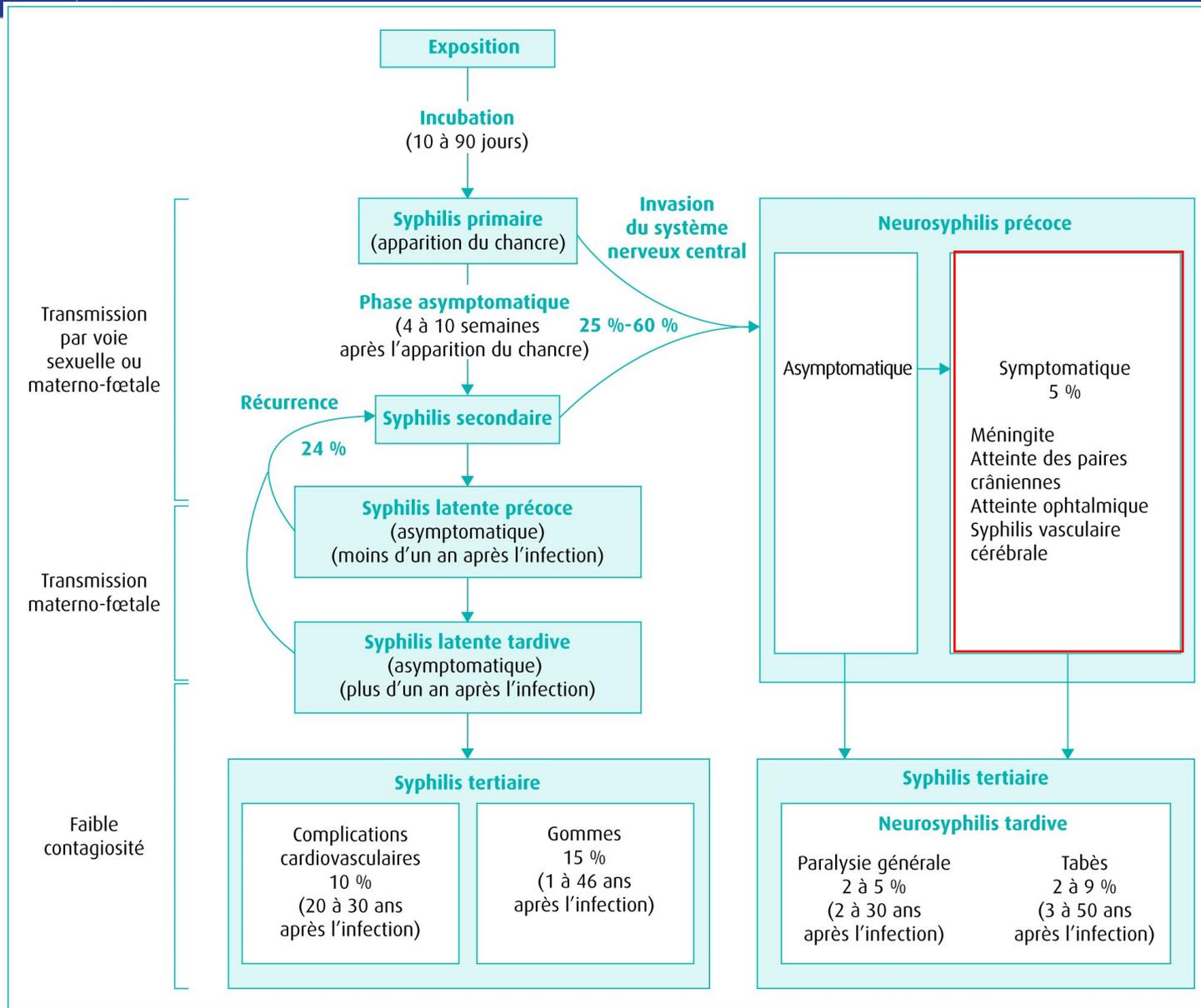
30

180

30

180

Le fond noir n'est plus à la nomenclature et la PCR n'y est pas encore !



# Prognostic Factors in Syphilitic Uveitis

Florence Hoogewoud, MD,<sup>1,\*</sup> Laure Frumholtz, MD,<sup>2,\*\*</sup> Paul Loubet, MD,<sup>3,4</sup> Caroline Charlier, MD, PhD,<sup>5</sup> Philippe Blanche, MD,<sup>2,6</sup> David Lebeaux, MD, PhD,<sup>5</sup> Nadjet Benhaddou, MD,<sup>7</sup> Neila Sedira, MD,<sup>8,11</sup> Laetitia Coutte, MD,<sup>2,6</sup> Clélia Vanhaecke, MD,<sup>9</sup> Odile Launay, MD, PhD,<sup>6</sup> Claire Le Jeunne, MD, PhD,<sup>2</sup> Emmanuel Héron, MD,<sup>8,11</sup> Dominique Monnet, MD, PhD,<sup>1</sup> Olivier Lortholary, MD, PhD,<sup>5</sup> José-Alain Sahel, MD, PhD,<sup>10,11</sup> Nicolas Dupin, MD, PhD,<sup>7,9</sup> Antoine Brézin, MD, PhD,<sup>1</sup> Marie-Hélène Errera, MD, PhD,<sup>10,11</sup> Sawsen Salah, MD,<sup>1</sup> Mathieu Groh, MD<sup>2,12</sup>

**Clélia Vanhaecke,<sup>1</sup> Philippe Grange,<sup>1</sup> Nadjet Benhaddou,<sup>2</sup> Philippe Blanche,<sup>2</sup> Dominique Salmon,<sup>2</sup> Perrine Parizo,<sup>4</sup> Olivier Lortholary,<sup>5</sup> Eric Caumes,<sup>5</sup> Isabelle Pelloux,<sup>5</sup> Olivier Epaulard,<sup>7</sup> Jérôme Guinard,<sup>8</sup> Nicolas Dupin<sup>9</sup> and the Neurosyphilis Network<sup>\*</sup>**  
<sup>1</sup>Laboratoire de Recherche en Dermatologie, Institut Cochin INSERM U1016, Centre National de Référence Syphilis, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, <sup>2</sup>Service de Bactériologie and <sup>3</sup>Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, <sup>4</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, IHU Imagine, <sup>5</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, <sup>6</sup>Service de Bactériologie, and <sup>7</sup>Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, and <sup>8</sup>Service de Microbiologie, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, France

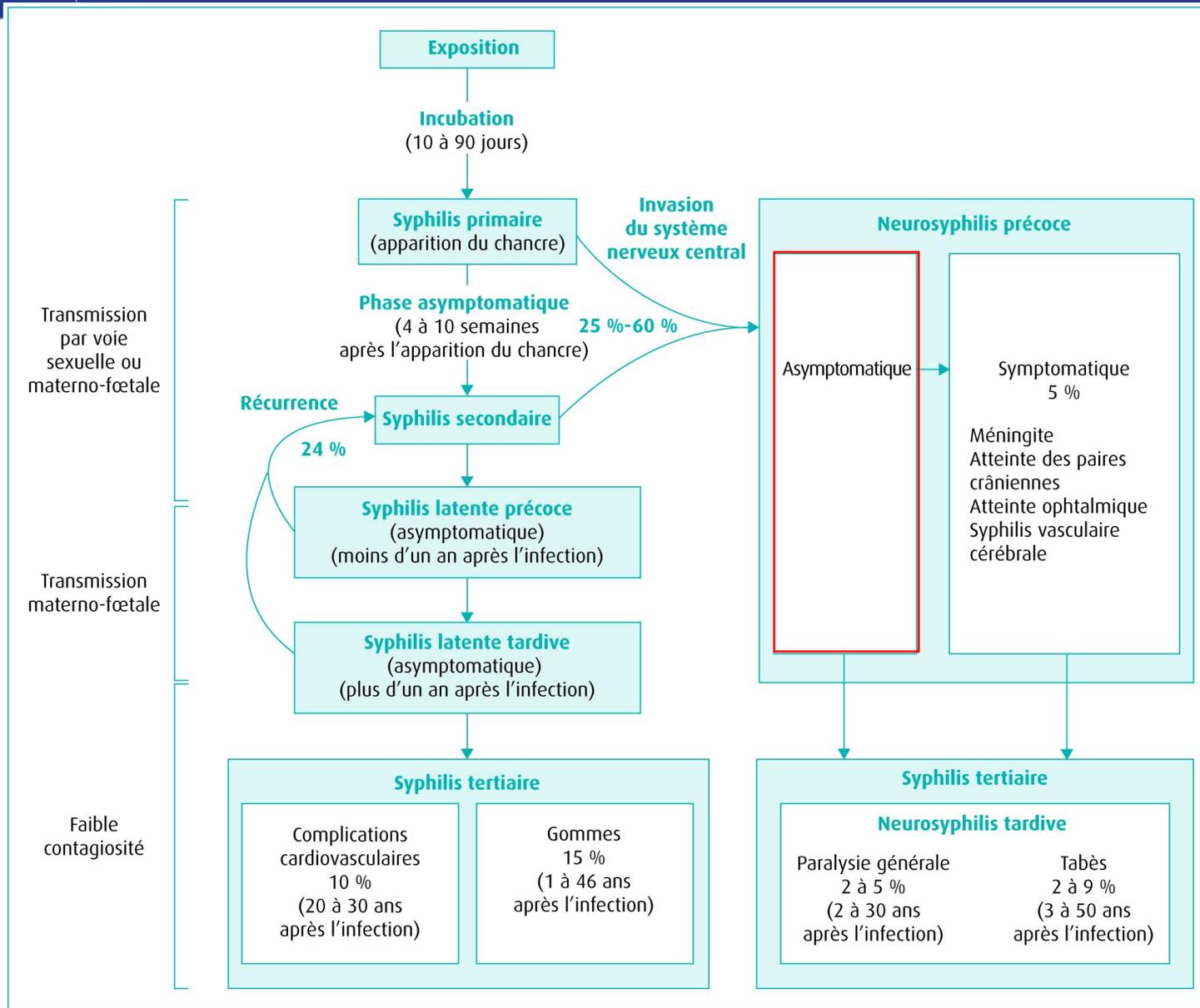
La grande diversité de l'atteinte OPH



Dans le LCR  
Sensibilité du TNT = 30%  
Sensibilité de la PCR = 40%

facteur pronostic majeur est:  
**La réponse à S1**





Inutilité de la PL pour détecter les NS asymptomatiques chez les patients VIH. *Rotman L, HIV Medicine 2018*

- NS asymptomatiques (NSA) = présence d'anomalie du LCR (hyperprotéinorachie, pléiocytose, TNT +) chez des patients n'ayant aucun signes neurologiques
- 261 épisodes de syphilis (230 patients), les FDR de NS:
  - Taux de CD4 bas
  - Titre du TNT élevé
  - Une CV HIV détectable

*Ghanem, et al. AIDS 2008*  
CD4 < 350/mm<sup>3</sup>  
TNT > 1/128
- Pour détecter une seule NSA, il faudrait faire 38 PL chez des patients VIH ayant une syphilis et n'ayant pas de manifestation neurologique

- Anvers, Institut de Médecine tropicale 1992-2012
- 729 épisodes de syphilis pour 454 sujets (41% > 1 épisode)
- 445/729 (61%) surviennent chez des patients ayant eu plus d'un épisode

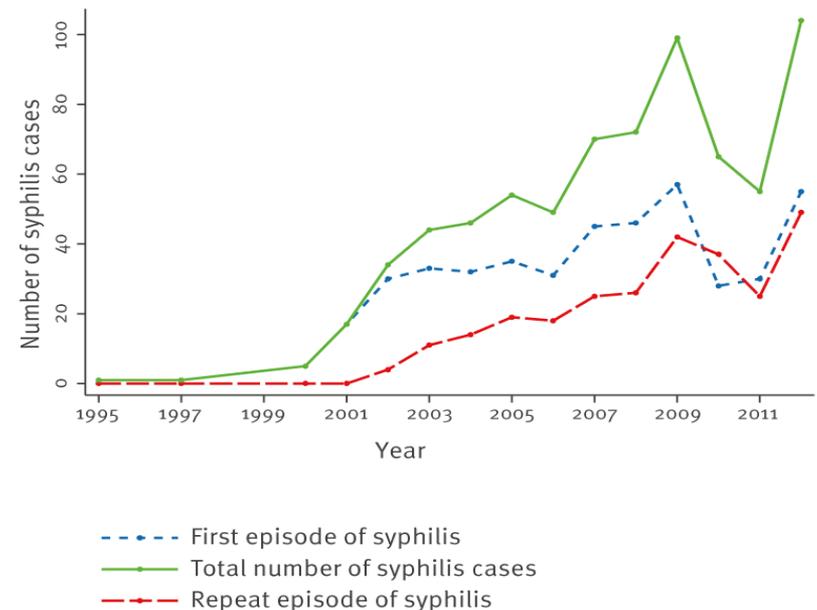
## TABLE

Syphilis diagnoses stratified by number of episodes of syphilis per person attending Institute of Tropical Medicine's HIV/sexually transmitted infections clinic, Antwerp, Belgium, 1992–2012 (n=454)

Number of episodes of syphilis (A)	Number of persons (B)	Total number of episodes of syphilis (A × B)
1	284	284
2	100	200
3	47	141
4	13	52
5	8	40
6	2	12
Total	454	729

**FIGURE 1**

Cases of initial and repeat syphilis diagnosed per year at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 1992<sup>a</sup>–2012 (n=729)



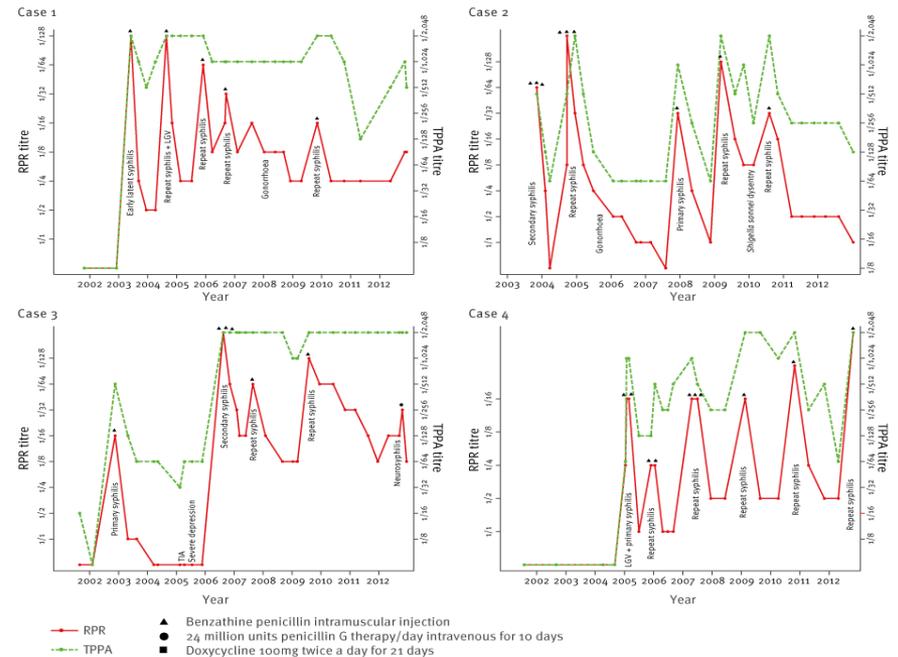
<sup>a</sup> The graph begins in 1995 as there were no cases of syphilis diagnosed during 1992 to 1994.

# Les récidivistes

- 10 patients ont eu plus de 5 épisodes de syphilis (52 épisodes)
- Dans 38/42, 90% des cas les récurrences sont asymptomatiques (*Tardieu, JDP2014*)
- D'où l'importance de surveiller les patients après traitement ++
- Beaucoup trop de perdus de vue (*Nobrega, Braz J Infect Dis 2014, Cousins, Int J STD Aids 2012, Pastuszcsak, STI 2012*)

FIGURE 2A

Changes in test<sup>a</sup> titres and diagnoses of new sexually transmitted infections in 10 cases with five or more episodes of syphilis diagnosed between 1992 and 2012, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium



CT: *Chlamydia trachomatis*; HAV: hepatitis A virus; HCV: hepatitis C virus; LGV: lymphogranuloma venereum; RPR: rapid plasma regain; TIA: transient ischaemic attack; TPPA: *Treponema pallidum* particle agglutination.

<sup>a</sup> RPR and TPPA tests.

The denominators of all TPPA titres were divided by 10 due to space constraints.

# Traiter la syphilis en 2018

**Médicaments.** Les ruptures de stock de médicaments se multiplient, avec des conséquences qui peuvent être majeures. Quelles solutions pour y faire face ?

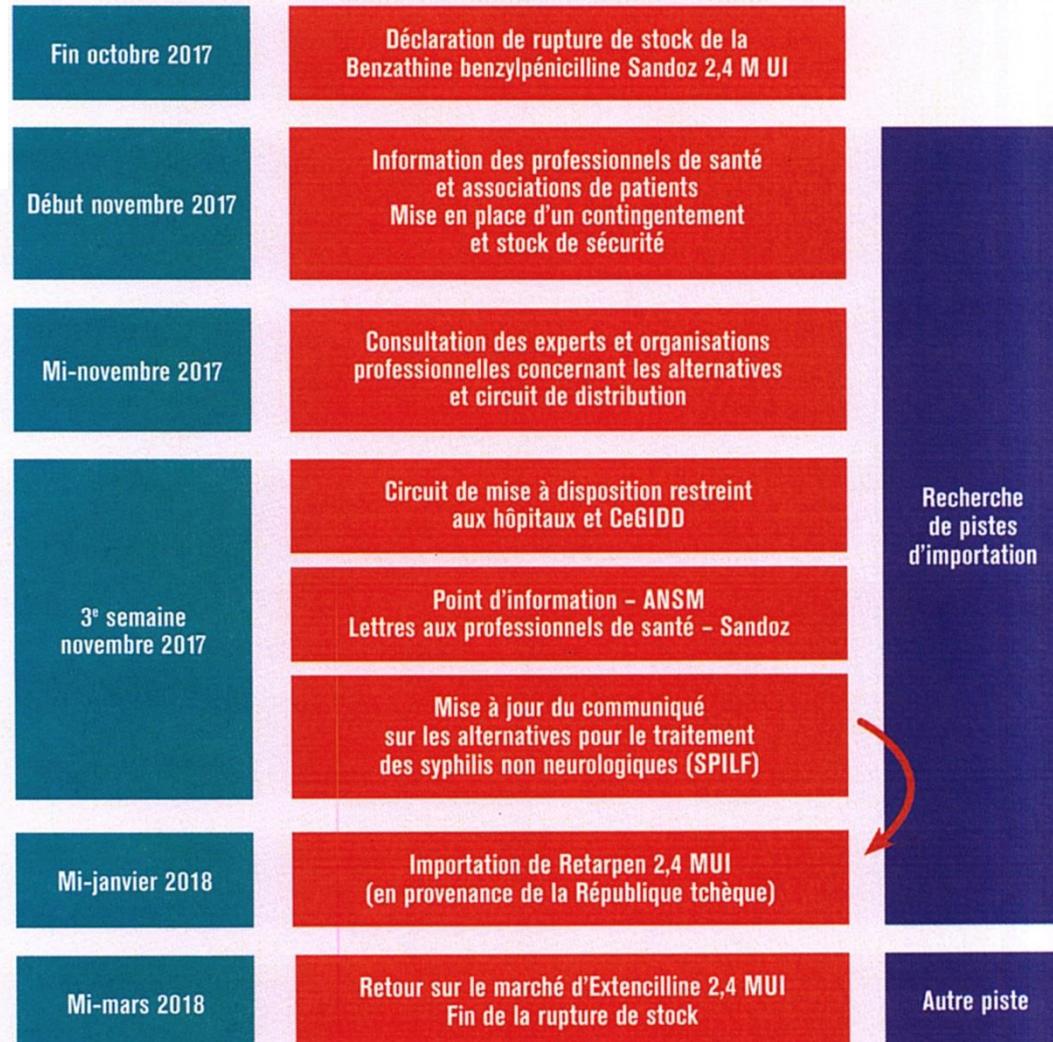
## Tensions d'approvisionnement et ruptures de stock : l'exemple de la benzathine benzylopénicilline

Dhanani A., et al. *Revue du Praticien* 2018

### QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR ?

Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur\* sont des médicaments ou des classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

\* Article L. 5111-4 du code de la santé publique.



**Figure 3.** Actions menées dans le cadre de la rupture de stock de la Benzathine benzylopénicilline Sandoz 2,4 MUI. ANSM : Agence de sécurité du médicament et des produits de santé ; CeGIDD : Centre gratuit d'informations, de dépistage et de diagnostic ; SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française.

# Traitement de la syphilis

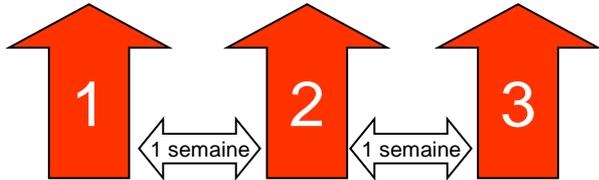
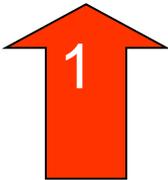
Latente précoce < 1 an d'évolution

Latente tardive > 1 an d'évolution  
ou que l'on ne peut pas dater

Incubation: 10-90 jours post infection (moyenne 21 jours)	<b>Syphilis primaire</b> (Chancre)	<b>Syphilis secondaire</b> (Symptômes 20% des cas)	<b>Syphilis tertiaire</b> (hors neurosyphilis) (Symptômes 10% des cas)
	<b>&lt; 1 an : une injection</b>		

**< 1 an : une injection**

**> 1 an : 3 injections**



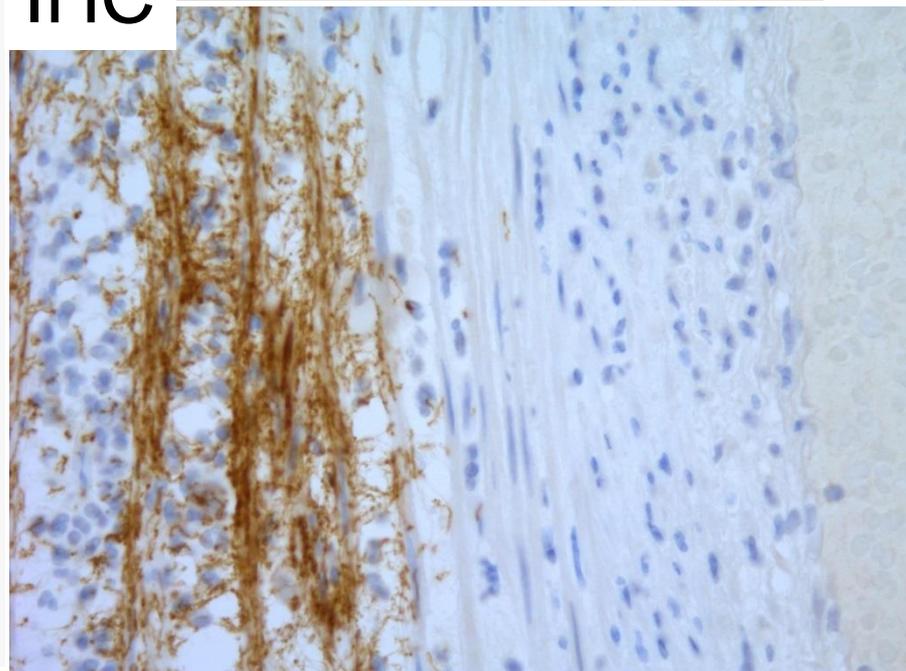
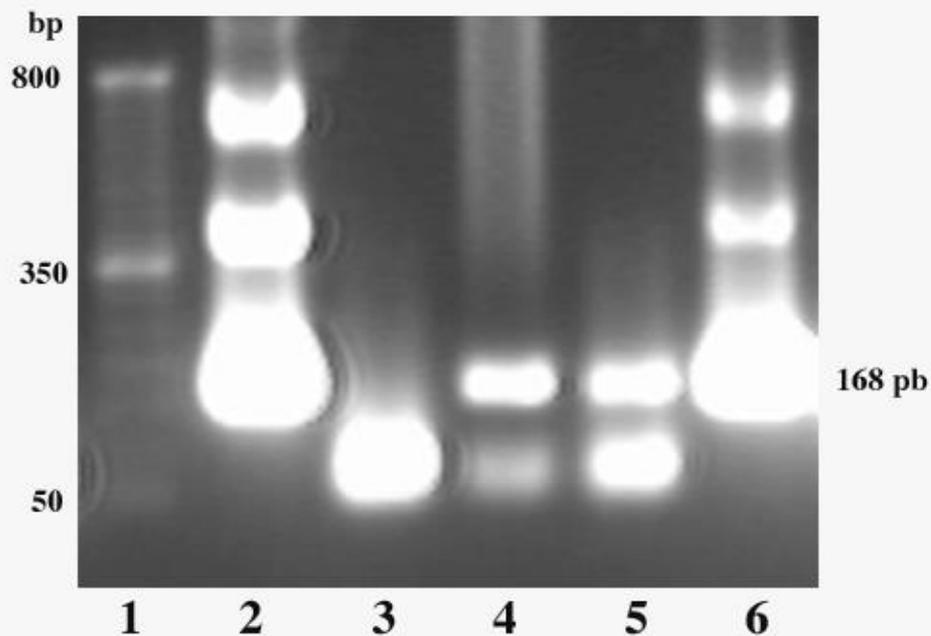
**TRAITEMENT : Benzathine pénicilline G**  
Injection IM de 2,4 Millions d'unités

SI ALLERGIE  
Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 14 j

SI ALLERGIE  
S'assurer de l'absence de neurosyphilis  
Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 28 j



IHC



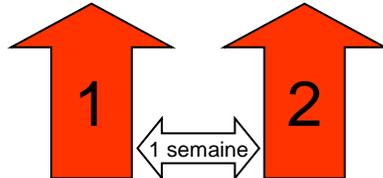
# Traitement de la syphilis chez la femme enceinte

Latente précoce < 1 an d'évolution

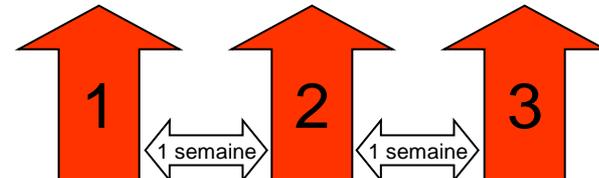
Latente tardive > 1 an d'évolution  
ou que l'on ne peut pas dater

Incubation: 10-90 jours post infection (moyenne 21 jours)	<b>Syphilis primaire</b> (Chancre)	<b>Syphilis secondaire</b> (Symptômes 20% des cas)	<b>Syphilis tertiaire</b> (Symptômes 10% des cas)

**1 an : une injection**



**> 1 an : 3 injections**



**TRAITEMENT : Benzathine pénicilline G**  
Injection IM de 2,4 Millions d'unités  
(+ prévention de la réaction d'herxheimer en cas de syphilis secondaire)

**SI ALLERGIE : INDUCTION DE TOLERANCE**  
(voir protocole en annexe)

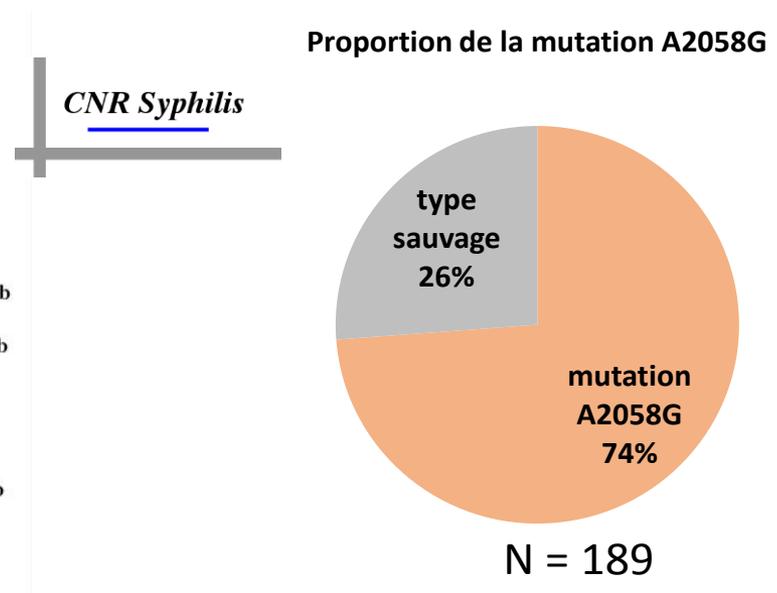
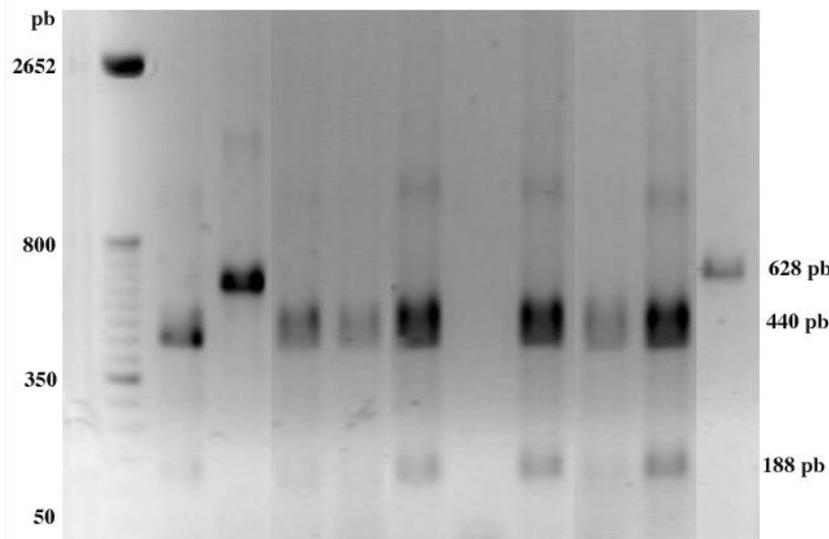
# Chez le VIH

- Ganesan, CID 2015
- 393 patients traités par BPG (141 une dose)
- Réponse (92%) idem
- En analyse multivariée, l'âge élevé était associé à une réponse retardée (SEROFAST)
- Un titre plus élevé d'anticorps et un taux de CD4 plus élevé étaient associés à une réponse plus rapide
- Donc, tt idem une injection de 2,4 MU

# Alternatives à la BPG ?

Depuis 2013, le CNR syphilis analyse la présence de la mutation A2058G sur tous les échantillons positif en PCR de criblage (nPCR, gène *tpp47*).

## Très forte proportion de *T. pallidum* muté



# Aucun RCT comparant BPG à doxycycline

First author/journal	Year	Syphilis stage	NTT antigen test	Intervention / number of cases	Response at 6 month of follow-up (intervention vs penicillin)	Response at 12 months
Schroeter, et al Jama	1979	Primary and secondary syphilis	VDRL	Tetra/67	94.3% vs. 96.6%	91% vs. 95%
Ghanem, et al CID	2006	Primary, secondary and early latent syphilis	RPR	Doxy/34	NA	100% vs. 94.5%
Wong, et al Am J Med	2008	Primary syphilis	RPR	Doxy or tetra/25	NA	100% vs. 97.4%
Psomas, et al Med Mal Inf	2012	Primary, secondary and early latent syphilis	VDRL	Doxy/15	NA	73.3% vs. 75%
Li, et al J Infect Dev Country	2014	Primary, secondary and early latent syphilis	RPR	Doxy or tetra/35	82.9% vs. 91.4%	NA
Tsai, et al Plos One	2014	Primary, secondary and early latent syphilis	RPR	Doxy/91	63.4% vs. 72.3%	65.9% vs. 68.3%
Dai, et al AAC	2017	Primary, secondary, early latent and late latent	TRUST	Doxy/118	NA	100% Syph I 96,9% Syph II 91,3% EL 79,2% LL

# Chez les patients infectés par le VIH

*Salado-Rasmussen, et al. Acta Dermatol Venereol 2016*

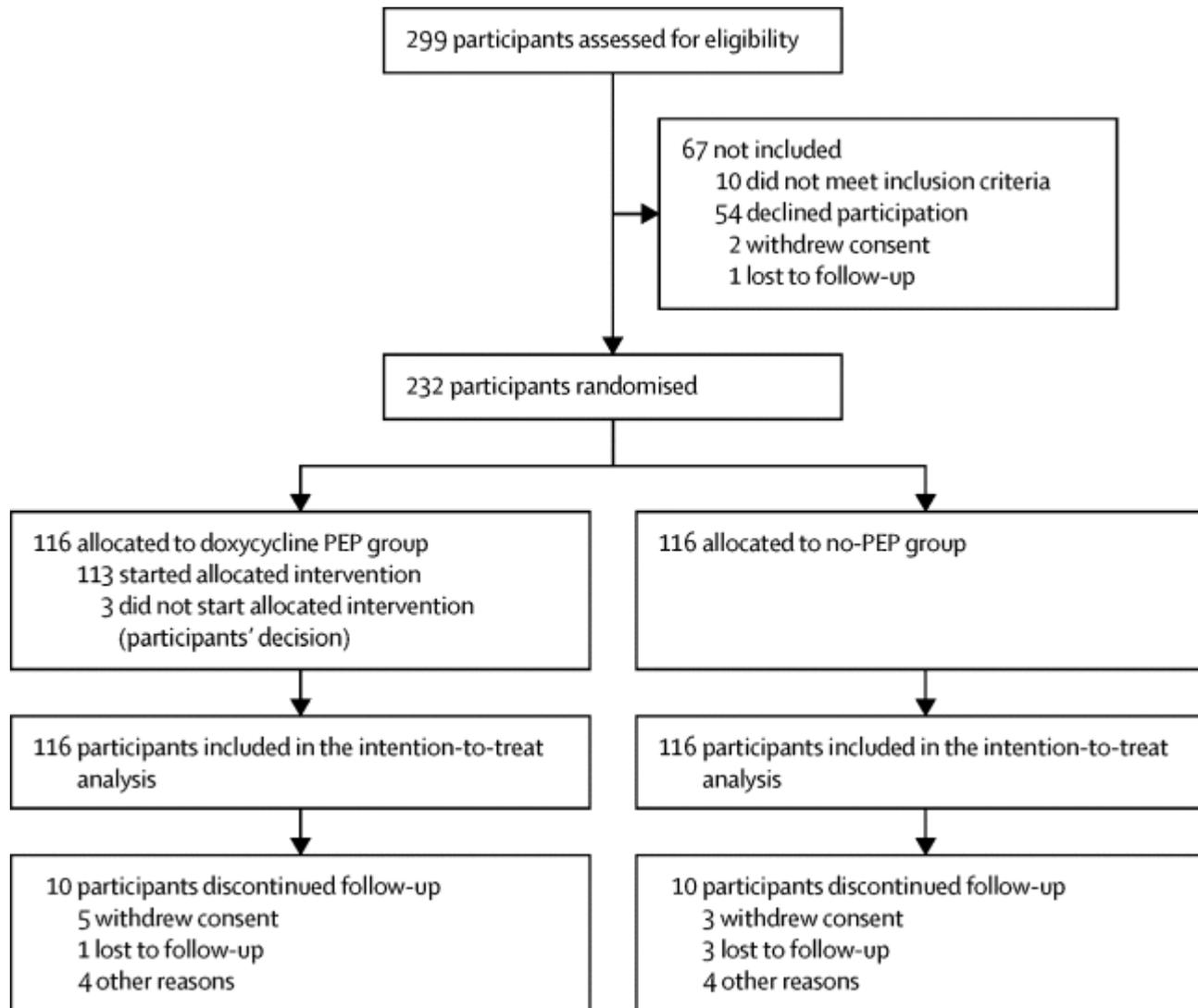
- Danemark, étude multicentrique, rétrospective
- 202 patients doxy ou BPG
- À 12 mois 15% d'échec sérologique dans le gpe Doxy vs 17% dans le gpe BPG
- La réponse sérologique dépend du stade de la syphilis
  - 100% Syp I
  - 89% Syp II
  - 75% Lat précoce
  - 69% Lat tardive

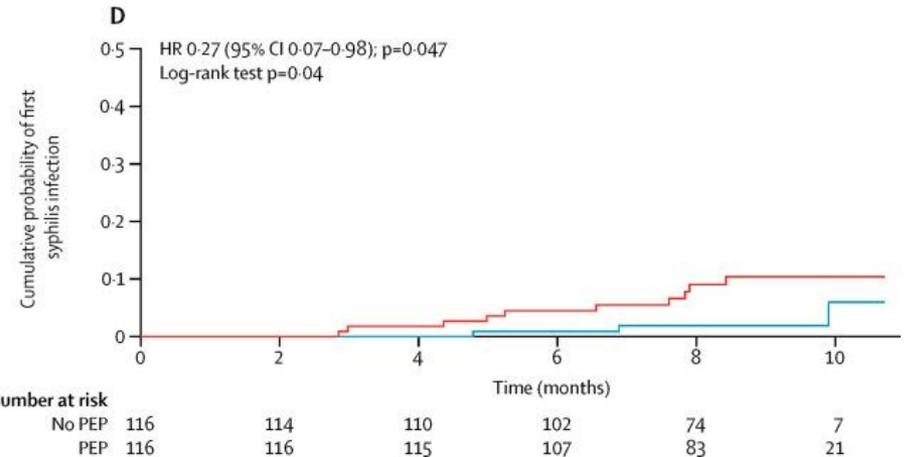
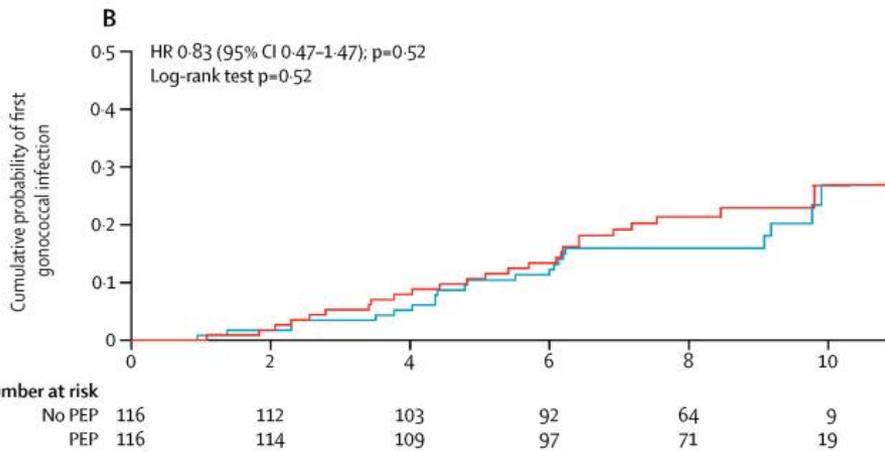
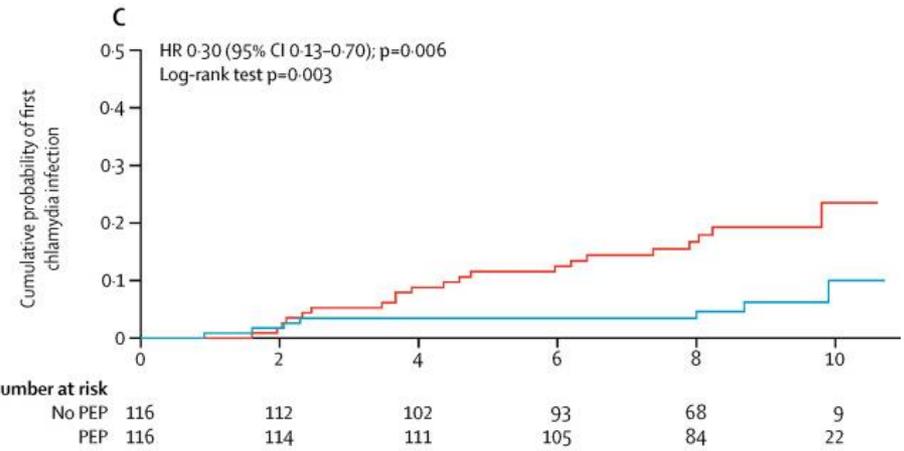
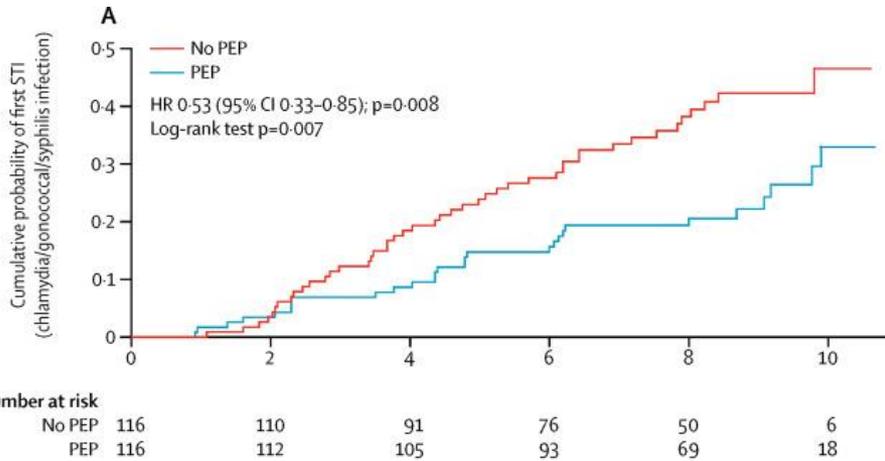
# PHRC 2018-SY-DOXY SY- BPG

A RANDOMIZED NON-INFERIORITY CLINICAL TRIAL OF  
DOXYCYCLINE VS BPG FOR EARLY SYPHILIS



Après la Prep, la PeP...une stratégie de  
prévention de la syphilis dans les  
populations exposées sous PreP ?





Réduction des infections à Chlamydia et de la syphilis  
Aucun effet sur les infections à gonocoque

# En période de disette

- C'est l'occasion de respecter les recommandations
- 1BPG = 2 ou 3 BPG VIH nég ou pos
- Pas d'excès de traitements
- Respecter les délais de réponse
- Facteur 4 à au moins 6 mois ++
- Place de la doxycycline +/- fiable d'où 2<sup>ème</sup> intention et possibilité/nécessité de surveillance ++ (tt non minute, oral...prb d'observance)
- Données chez les VIH BPG ++, Doxy OK
- L'azithromycine ne peut pas être utilisée en France