

Comparaison d'une dose d'azithromycine à la pénicilline G benzathine pour le traitement de la syphilis infectieuse

Sophie Cuerrier, Anita Ang

Titre de l'article : Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005;353:1236-44.

Auteurs : Riedner G, Rusikova M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D et coll.

Commanditaires : La compagnie pharmaceutique Pfizer a donné 250 doses d'azithromycine mais n'aurait pas joué d'autre rôle dans l'étude. L'European Commission a financé l'étude.

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans la région Mbeya en Tanzanie, Afrique, de septembre 2000 à septembre 2003.

Devis : Essai clinique, réparti au hasard et contrôlé avec le traitement standard. L'étude ne peut être qualifiée de simple aveugle, puisque les patients pouvaient deviner leur groupe en raison de la voie d'administration différente des interventions.

Patients : Les patients admissibles étaient des femmes travaillant dans des bars, des patients avec infections transmissibles sexuellement (ITS) de quatre cliniques publiques et des vendeurs (*Traditional-brew sellers*) à risque de syphilis et soumis à un dépistage d'ITS.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic de syphilis infectieuse : syphilis primaire ou secondaire [réaction de polymérisation en chaîne (PCR) confirmant la présence de *Treponema pallidum* dans les lésions] ou latente précoce [titre au test rapide de la réagine plasmatique (RPR) \leq 1:8 - test non tréponémique].
- Personnes de plus de 18 ans.

Critères d'exclusion :

- Allergie aux pénicillines ou aux macrolides.
- Utilisation d'antibiotiques actifs contre la syphilis au cours des six derniers mois si le patient a des symptômes de syphilis ou au cours des deux dernières années si le patient est asymptomatique.

- Maladie concomitante nécessitant la prise d'antibiotiques actifs contre la syphilis.
- Titre RPR = 1:4 ou test tréponémique d'agglutination de *Treponema pallidum* négatif. Une exclusion rétrospective était possible selon les résultats de ces tests, effectués le lendemain de l'inclusion, sauf si le résultat de la PCR était positif.
- Grossesse

Interventions : Une dose de 2 grammes *per os* d'azithromycine versus 2,4 millions d'unités (MU) par voie intramusculaire de pénicilline G benzathine.

Points évalués : L'efficacité du traitement a été évaluée par le taux de guérison. Une réduction du titre du test RPR d'au moins deux dilutions, par rapport au titre initial, au cours des 9 mois suivant l'intervention était considérée comme une guérison sérologique. Pour les patients avec un diagnostic de syphilis primaire ou secondaire, le traitement était jugé efficace s'il y avait guérison sérologique avec résolution ou amélioration des lésions au cours des deux premières semaines. Les taux de guérison à 3 et 6 mois étaient évalués ainsi que l'effet des variables âge, sexe, stade de la syphilis, titre RPR initial et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sur le taux de guérison.

Résultats : 328 patients, 163 dans le groupe azithromycine et 165 dans le groupe pénicilline, dont l'âge moyen était de 27 ans, ont été comparés. Il y avait une proportion plus importante de femmes (71,6 %) et 52,1 % des patients étaient porteurs du VIH. Il y avait 25 cas de syphilis primaire (11 groupe azithromycine, 14 pénicilline) et aucun cas de syphilis secondaire.

Sophie Cuerrier, B. Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Anita Ang, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique* de PHARMACTUEL.

Des taux de guérison à 9 mois de 97,7 % dans le groupe azithromycine (IC 95 % = 94,0-99,4) et 95,0 % dans le groupe pénicilline (IC 95 % = 90,6-97,8) ont été obtenus. L'intervalle de confiance de la différence entre les groupes était de -1,7 à 7,1 et démontre que celle-ci n'était pas statistiquement significative. Les 24 patients avec syphilis primaire ayant participé à toute la durée de l'étude ont répondu au traitement. Par contre, il y a 10 patients avec syphilis latente qui ont eu un échec au traitement.

Il n'y avait pas d'écarts significatifs entre les groupes pour les taux de guérison à 3 (59,4 % groupe azithromycine et 59,5 % pénicilline) et 6 mois (85,5 % et 81,5 % respectivement). L'effet des variables analysées sur le taux de guérison n'était pas statistiquement significatif. Une analyse secondaire tenant compte du moment exact des visites de suivi a démontré une guérison plus rapide des

patients avec une syphilis primaire ou un titre RPR d'au moins 1:64. Cependant, ces variables n'avaient pas d'impact significatif sur le taux de guérison à 9 mois.

Les effets indésirables associés à l'azithromycine ont été évalués chez 140 patients du groupe. Des effets indésirables, principalement gastro-intestinaux, ont été rapportés par 11,4 % des patients.

Conclusion : Les auteurs concluent que l'azithromycine est efficace et pourrait s'avérer une option de traitement de la syphilis infectieuse dans les pays en développement. Malgré le fait qu'il n'y ait pas eu de cas de résistance à l'azithromycine en Tanzanie, ils recommandent un suivi de la résistance en raison des rapports de cas de résistance du *T. pallidum* aux États-Unis.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement	OUI, les patients ont été répartis de manière aléatoire à l'aide d'une répartition aléatoire par bloc de quatre.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été exécuté ?	NON. Parmi les 328 patients à l'étude, 20 (8 groupes azithromycine et 12 pénicilline) n'ont été à aucune visite de suivi et ont donc été exclus des analyses. Onze patients (6 azithromycine, 5 pénicilline) ont été à au moins une visite de suivi mais ont dû être exclus des analyses à 9 mois, car ils ont quitté avant qu'il y ait guérison. Bien que les valeurs absolues ne soient pas disponibles, il peut être déduit que le taux de guérison à 9 mois se base sur les résultats de 297 patients. Ces résultats tiennent compte de 90,5 % des 328 patients à l'étude. Les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'il y ait guérison pour un maximum de 9 mois. Trente et un patients (9,5 %) ont été perdus au suivi. Les caractéristiques des patients perdus au suivi n'ont pas été rapportées par les auteurs.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les patients ont été évalués dans le groupe de traitement assigné par la répartition aléatoire. Toutefois, ils n'ont pas tous été évalués en raison des pertes au suivi.
Les traitements ont-ils été pratiqués à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel soignant impliqués ?	NON. L'utilisation d'enveloppes numérotées et scellées par les investigateurs lors de la répartition des patients a permis d'éviter un biais de sélection. Toutefois, en raison de la voie d'administration différente des interventions, on peut supposer qu'il était possible pour les patients et les personnes administrant le traitement de connaître le groupe du patient. Les techniciens de laboratoire mesurant les tests sérologiques ne connaissaient pas l'intervention reçue, ni la réponse au traitement et les résultats sérologiques précédents. Les auteurs ne décrivent pas l'évaluation des lésions de syphilis primaire, à savoir si le médecin connaissait l'intervention reçue par le patient.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	OUI. Aucun élément n'indique que les groupes auraient été traités de manière différente. Le suivi prévu était appliqué pour chacun des groupes.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Dans les groupes azithromycine et pénicilline respectivement, 97,7 % et 95,0 % des patients ont obtenu une guérison à 9 mois. L'intervalle de confiance de la différence entre les groupes inclut la valeur nulle et permet d'exclure la possibilité d'un taux de guérison avec l'azithromycine 7,5 % plus bas que celui de la pénicilline G benzathine ($p < 0,002$). Les auteurs ne pouvaient démontrer une supériorité de l'azithromycine, car il s'agissait d'une étude d'équivalence et non de supériorité.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un niveau de confiance de 95 % a été retenu pour les tests statistiques utilisés.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?

NON. Les résultats de cette étude démontrent une efficacité équivalente de l'azithromycine au traitement standard de la syphilis infectieuse, la pénicilline G benzathine, chez les patients avec une syphilis primaire ou latente précoce dans un pays en développement. Le fait qu'il n'y ait eu aucun cas de syphilis secondaire limite la validité externe et ne permet pas l'application des résultats à ces patients. De plus, l'émergence de résistance de *T. pallidum* à l'azithromycine à Vancouver, San Francisco et Dublin limite l'applicabilité des résultats dans les pays développés^{1,2}. On peut s'attendre à des cas de résistance à l'azithromycine au Québec menant à des échecs thérapeutiques. Il est donc indiqué de conserver la pénicilline G benzathine comme traitement de choix de la syphilis infectieuse.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés ?

Le moment exact des visites de suivi et l'effet de variables potentiellement confondantes sur les résultats ont été considérés par les auteurs qui ont fait des analyses secondaires. Cependant, les patients n'étaient pas suivis après la guérison. La possibilité de rechutes ou de cas de résistance n'a donc pas été prise en compte.

Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs ?

Les bénéfices obtenus semblent cliniquement significatifs. L'efficacité du traitement évaluée avec le taux de guérison à 9 mois semble justifier la place de l'azithromycine comme option de traitement de la syphilis infectieuse. Toutefois, l'émergence de résistance limite l'impact clinique des bénéfices obtenus dans cette étude avec l'azithromycine.

Discussion

La syphilis infectieuse regroupe la syphilis primaire, secondaire et latente précoce. Un diagnostic de syphilis primaire ou secondaire pourra être posé selon les résultats de la PCR. La PCR permet de confirmer la présence de *Treponema pallidum* dans un échantillon prélevé dans les lésions³. Les tests sérologiques tréponémiques et non tréponémiques peuvent également être employés. Les tests non tréponémiques (TNT), tel le test rapide de la réagine plasmatique (RPR), décèlent la production d'anticorps non spécifiques causée par la syphilis. Un TNT positif pourra être suivi d'un test tréponémique permettant de détecter directement la présence d'IgG ou d'IgM au *T. pallidum*. Le test d'agglutination de *T. pallidum* est un exemple d'épreuve tréponémique^{3,4}. Dans l'étude, les auteurs ont utilisé la PCR, le RPR et le test d'agglutination de *T. pallidum* pour le diagnostic de la syphilis, suivant ainsi les recommandations canadiennes. Cependant, il est difficile de distinguer la syphilis latente précoce de la syphilis latente tardive en ne se basant que sur les TNT⁵. Des patients avec syphilis latente tardive ont donc pu être inclus dans l'étude. On distingue les types de syphilis latente selon le temps qui s'est écoulé depuis le début de l'infection, soit la syphilis latente précoce si elle date de moins d'un an, sinon, la syphilis latente tardive. Le traitement de la syphilis latente tardive diffère de la syphilis infectieuse et pourrait expliquer les cas d'échec au traitement. L'examen du liquide céphalo-rachidien n'a pas été fait mais aurait pu être souhaitable chez les patients porteurs du VIH. Le risque de neurosyphilis est supérieur chez ces patients, qui représentaient plus de 50 % de la population à l'étude^{3,4,6}.

Étant donné que les lésions associées à la syphilis primaire et secondaire guérissent après une à quelques semaines, qu'il y ait traitement ou non, il n'aurait pas été

approprié de ne se fier qu'à ce critère pour juger de la guérison. Le choix d'un TNT, corrélant avec l'activité de la maladie, pour le suivi de la réponse au traitement était préférable au test tréponémique, qui demeure généralement positif à vie après une infection par le *T. pallidum*^{3,5}. Les chercheurs ont choisi un TNT, suivant les recommandations canadiennes et américaines^{3,5}. Cependant, le suivi de l'étude différait des récentes lignes directrices canadiennes sur les ITS. Les TNT des patients atteints de syphilis infectieuse devraient être effectués 1, 3, 6 et 12 mois après le traitement³. Chez les patients porteurs du VIH, un suivi étroit et prolongé du TNT à 1, 3, 6, 12 et 24 mois puis annuellement est souhaitable, puisqu'une neurosyphilis demeure possible même après une diminution du TNT⁶. Dans l'étude, les patients étaient suivis une fois tous les trois mois jusqu'à guérison sérologique pour un maximum de 9 mois. Les patients avec syphilis primaire étaient également vus une à deux semaines après le traitement pour l'évaluation des lésions.

La définition de guérison sérologique selon les lignes directrices canadiennes diffère de la baisse d'au moins deux dilutions utilisée dans l'étude. Pour une syphilis primaire, on parle de guérison s'il y a baisse de deux dilutions après 6 mois, de trois dilutions après 12 mois et de quatre dilutions après 24 mois. Une baisse de deux dilutions après 12 mois est jugée comme une réponse pour les patients avec une syphilis latente précoce³.

Une des faiblesses de l'étude était de ne pas suivre l'évolution clinique et sérologique des patients, après la guérison, pendant au moins 12 mois, car les rechutes pouvaient ne pas être identifiées. Une partie de la population à l'étude, les femmes travaillant dans des bars, a été suivie dans le cadre d'autres recherches. Chez les 65 patientes suivies, une élévation du titre RPR d'au moins deux dilutions a été mesurée chez huit d'entre elles. En supposant qu'il ne

s'agissait que de cas de rechutes et non de réinfection, les taux de rechutes n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes azithromycine et pénicilline, soit 12,5 % et 12,1 % respectivement.

Enfin, le taux de guérison obtenu avec l'azithromycine dans cette étude risque de différer dans nos milieux de pratique en raison de la définition de guérison sérologique employée, du suivi effectué et de l'émergence de résistance de *T. pallidum* à cet antibiotique. Les récentes recommandations canadiennes indiquent que l'azithromycine ne devrait pas être utilisée de façon systématique pour le traitement de la syphilis³. Malgré les avantages de l'azithromycine, telles l'administration orale et la couverture d'autres ITS, l'apparition rapide de résistance suivant son utilisation pour la syphilis dans des continents différents limite la place de ce traitement comme option à la pénicilline G benzathine. On pourrait s'attendre à l'émergence de cette résistance dans les pays en développement. Le traitement de la syphilis infectieuse devrait donc demeurer le même, soit une dose unique de 2,4 MU IM de pénicilline G benzathine. Bien que la voie d'administration et le statut de médicament d'accès spécial puissent limiter et compliquer son utilisation, on dispose d'une grande expérience avec ce médicament utilisé depuis plus de 50 ans pour le traitement de la syphilis et dont l'efficacité est maintenue^{2,3,6}.

Pour toute correspondance :
Sophie Cuerrier
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Département de pharmacie
Pavillon Hôpital Saint-Luc
1058, rue St-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J4
Téléphone : (514) 890-8000, poste 36163
Télécopieur : (514) 412-7286
Courriel : sophie.cuerrier@umontreal.ca

Références

1. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2006;42:337-45.
2. Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1291-3.
3. Singh AE. Syphilis. Avant-première de chapitres sélectionnés des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement (ITS) - Édition de 2006. Agence de santé publique du Canada 2005; [cité octobre 2006] [16 pages]. http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/pdf/syphilis_f.pdf. (site visité le 31 mars 2006).
4. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician* 2003;68:283-90.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1-78.
6. Pao D, Goh BT, Bingham JS. Management issues in syphilis. *Drugs* 2002;62:1447-61.