

**Information destinée aux professionnels de santé**

**INFORMATION IMPORTANTE**

**Difficultés d'approvisionnement de la spécialité  
EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM  
(benzathine benzylpénicilline)**

Paris, le 18 janvier 2021

Chère Consœur, cher Confrère, Madame, Monsieur,

Nous souhaitons vous informer que pour des raisons industrielles, nous sommes confrontés à des tensions d'approvisionnement de notre spécialité :

**EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM  
(benzathine benzylpénicilline).**

Dans ce contexte et afin d'assurer la continuité des traitements et la prise en charge des patients, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), nous mettons en place un **contingentement pour la distribution en ville et à l'hôpital** des unités disponibles auprès des grossistes répartiteurs et à l'hôpital.

Une procédure d'urgence a été mise en place. Pour effectuer une demande urgente, nous vous engageons à nous contacter au numéro de téléphone suivant : **01 46 99 68 20**.

**Compte tenu des stocks disponibles, la présentation EXTENCILLINE 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM fait également l'objet de mesures de contingentement.**

Outre ces mesures de contingentement, nous vous demandons de réserver la prescription d'EXTENCILLINE aux seules situations cliniques pour lesquelles la possibilité d'utiliser des alternatives thérapeutiques ne serait pas adaptée aux patients, en privilégiant le traitement de la syphilis <sup>1</sup>.

La remise à disposition normale de la spécialité EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM n'est pas connue à ce jour. Nous ne manquerons pas de vous tenir informés de l'évolution de la situation.

Le service d'information médicale des laboratoires DELBERT reste à votre disposition pour toute information complémentaire au numéro de téléphone suivant : 01 46 99 68 20.

<sup>1</sup> [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) du 23 novembre 2017

Pour rappel :

EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) est indiqué chez les adultes, adolescents, enfants et nouveau-nés dans le traitement et la prophylaxie des infections suivantes dues à des bactéries sensibles à la pénicilline :

Pour le traitement de :

- érysipèle,
- syphilis : syphilis précoce (primaire et secondaire),
- syphilis tardive (à l'exception de la neurosyphilis et d'anomalies du LCR),
- pian,
- pinta.

Pour la prophylaxie de :

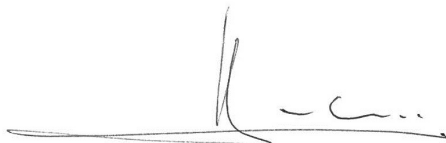
- rhumatisme articulaire aigu (chorée, cardiopathie rhumatismale),
- glomérulonéphrite post-streptococcique,
- érysipèle.

Lors de l'utilisation de EXTENCILLINE, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Pour plus d'informations, se référer à la Base de Données Publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Tout à fait conscients des désagréments engendrés par cette situation, nous vous remercions par avance de votre compréhension et nous vous prions de croire, Chère Consœur, Cher Confrère, Madame, Monsieur, en l'assurance de nos salutations distinguées.

**Thierry HOFFMANN**  
Pharmacien Responsable



## 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<sup>er</sup> 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<sup>ème</sup> 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 <sup>1</sup>	Syphilis ancienne <sup>2</sup>	Remarques
<b>Benzathine pénicilline G</b>	2,4 M UI 1 injection IM	2,4 M UI 3 injections (J1, J8, J15)	Premier choix, à privilégier si disponible
<b>Doxycycline</b>	100 mg x 2/j x 14 j	100 mg x 2/j x 28 j	Contre-indications: enfants < 8 ans, grossesse
<b>Ceftriaxone</b>	1 g/j x 8-10 jours	?	Spectre large
<b>Minocycline<sup>3</sup></b>	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)

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

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

### **Rédaction: Groupe recommandation SPILF**

#### **Références**

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011,**53** Suppl 3:S110-128.
- Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *N Engl J Med* 2005,**353**:1291-1293.
- 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.
- 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.
- Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008,**21**:83-91.
- 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.
- Muldoon EG, Walsh A, Crowley B, Mulcahy F. *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sex Transm Dis* 2012,**39**:784-786.
- 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.
- Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008,**121**:903-908.
- Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010,**59**:1-110.
- 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.
- Velasco JE, Miller AE, Zais N. Minocycline in the treatment of venereal disease. *JAMA* 1972,**220**:1323-1325.
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001,**345**:804-809.