



Sérologie de la syphilis

Quand traiter ?

OBJECTIF

Savoir prescrire les bons tests diagnostiques de la syphilis et connaître la conduite à tenir en fonction des résultats.

Il est assez fréquent de constater une sérologie positive, sans que cela implique l'existence d'une syphilis évolutive. Il est nécessaire de bien connaître la conduite diagnostique pour à la fois commencer un traitement lorsque cela est nécessaire et l'éviter lorsque c'est inutile.

Par **Jean-Pierre Aubert**, MCA-MG* ; **Béatrice Crickx**, service de dermatologie, CHU Xavier-Bichat, Paris ; **Pascale Santana**, chargée d'enseignement* ; **Michel Nougairède**, PA-MG* ; *département de médecine générale, UFR Denis-Diderot, Paris VII. aubert.petrequin@wanadoo.fr

La syphilis est en recrudescence en France, en particulier en région parisienne. Néanmoins, l'incidence de cette affection reste suffisamment faible pour que le médecin généraliste ne soit que très rarement confronté à ses manifestations cliniques.

En revanche, la constatation d'une sérologie positive est un événement relativement fréquent en soins primaires. Sérologie positive ne veut évidemment pas dire syphilis évolutive, et c'est au généraliste de structurer sa conduite diagnostique pour commencer un traitement lorsque c'est nécessaire, et l'éviter lorsque c'est inutile.

Cet article n'aborde que la question des sérologies, et non les manifestations cliniques de la syphilis. Par ailleurs, il ne concerne que le patient consultant et son traitement. Il faut bien sûr rappeler que toute découverte de syphilis clinique ou sérologique impose une enquête approfondie pour rechercher des partenaires possiblement contaminés ou contaminés, et les traiter.

Quels tests utiles en soins primaires ?

Les réactions sérologiques syphilitiques appartiennent à deux familles distinctes. Ce sont les sérologies des tréponématoses : aucune ne permet de différencier la syphilis des tréponématoses non vénériennes (pian, bejel, pinta). En situation de dépistage en soins primaires, il est obligatoire de pratiquer une réaction du groupe 1 et une réaction

du groupe 2 (par exemple l'association classique TPHA-VDRL). Le VDRL doit être impérativement quantifié (c'est moins important pour le TPHA).

VDRL, VDRL charbon et Kline

Les réactions du groupe 1 sont le VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), le VDRL charbon et le Kline. Elles sont équivalentes, et la plus demandée est le VDRL.

Ces sérologies réaginaires sont sensibles, mais peu spécifiques. Elles se positivent 4 semaines après la contamination, donc 2 semaines environ après l'apparition éventuelle du chancre (qui est loin d'être constant). Les résultats, pour être interprétables, doivent impérativement être rendus sous forme quantitative, en inverse de dilution.

L'intérêt de ces réactions est essentiellement le suivi post-thérapeutique : après un traitement efficace, le VDRL (qui reste souvent positif de nombreuses années, voire toute la vie) doit atteindre un taux inférieur ou égal à 4, puis y rester. Toute remontée doit faire évoquer une recontamination. Un VDRL est considéré bas pour toute valeur inférieure ou égale à 8, il est considéré élevé pour toute valeur supérieure ou égale à 32.

TPHA, FTAabs

Les réactions du groupe 2 sont le TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) et le FTAabs (*Fluorescent Treponema Antibody*). Elles détectent les anticorps anti-

SÉROLOGIE SYPHILITIQUE

tréponème à l'aide d'antigènes tréponémiques fixés sur un support. En l'absence de précision du prescripteur, ce sont des IgG qui sont recherchées.

Ces réactions sont à la fois très sensibles et très spécifiques. Elles se positivent trois à quatre semaines après la contamination, soit dix jours environ après l'éventuel chancre. Même après un traitement correct, il est rare qu'elles se négativent et elles peuvent rester positives, à des taux élevés, toute la vie.

Ce sont donc des éléments incontournables du diagnostic positif, mais sans intérêt pour le suivi post-thérapeutique. Un laboratoire de ville ne devrait parler de résultat positif que pour un chiffre supérieur ou égal à 160. Si un résultat de TPHA est rendu positif pour un taux de 80, le praticien doit le considérer comme négatif. Un TPHA est considéré comme bas s'il est compris entre 160 et 640, il est considéré comme élevé s'il est supérieur ou égal à 1280.

Autres examens

Le test d'immobilisation du tréponème de Nelson n'a plus d'indication. Mais le dosage d'IgM anti-tréponémique peut être parfois utile dans certains cas, pour rechercher une syphilis récente : un « FTA-abs IgM » ou un « TPHA IgM » est demandé. Ce test devient positif 15 jours après la contamination, en même temps que l'apparition de l'éventuel chancre. Il se négative 3 mois après la contamination, même en l'absence de traitement.

Comment interpréter les résultats ?

Les 4 situations commentées font référence au cas clinique de l'encadré ci-dessous.

TPHA négatif, VDRL négatif

Deux hypothèses sont possibles : soit le patient n'a pas de syphilis, soit il est atteint d'une syphilis trop récente

ENCADRÉ – MONSIEUR M., ÂGÉ DE 43 ANS...

Monsieur M., âgé de 43 ans, a eu de nombreuses partenaires dans sa vie, et entre dans une relation stable. Ses derniers rapports « extraconjugaux » remontent à 20 jours. Il dit avoir pris le risque de contracter une IST, et souhaite faire un bilan. L'examen clinique ne révèle aucun signe de pathologie évolutive. Au sein du bilan complet d'IST, nous ne nous intéressons qu'au TPHA et au VDRL.

4 types de résultats sont possibles.

	TPHA	VDRL
Situation a	négatif	négatif
Situation b	1280	64
Situation c	640	4
Situation d	négatif	16

(moins de 3 semaines depuis la contamination) pour que les tests soient positifs. Il est logique de réinterroger le patient sur sa dernière relation : s'agissait-il d'une rencontre de passage ou récente (possiblement contaminante), ou d'une relation plus ancienne, stable (contamination moins probable). A-t-il eu d'autres rapports récents ?

Au terme de cet interrogatoire, il y a deux possibilités.

La plus fréquente est l'absence de prise de risque récente. Si la dernière relation (datant de 20 jours) était une relation ancienne et stable, le patient peut alors être rassuré, il n'a pas de syphilis.

À l'opposé, le dernier rapport a pu être à risque (relation de passage avec des rapports non protégés par exemple). Dans ce cas, il n'est pas possible de rassurer le patient, car le délai est « limite » (20 jours).

Il existe 2 solutions : attendre 15 jours de plus pour refaire un TPHA-VDRL, ou demander un FTAabs IgM (il faut expressément préciser « IgM » sur la prescription : par défaut le FTAabs est rendu en IgG). Positif, cet examen traduit un contact récent, et impose un traitement. Dans la pratique, étant donné les délais pour obtenir les résultats d'un FTAabs IgM (10 jours environ), les deux stratégies reviennent presque au même !

TPHA 1280, VDRL 64

Les deux tests sont ici très positifs. L'infection évolutive ne fait pas de doute. Un traitement s'impose (ainsi que la recherche des partenaires contaminants et/ou contaminés).

TPHA 640, VDRL 4

Le TPHA est fortement positif, et sa spécificité traduit un contact antérieur avec un tréponème. Un VDRL bas associé à un TPHA élevé peut se rencontrer dans 2 situations : une infection ancienne correctement traitée, une infection récente, avec positivation en cours du VDRL (souvent un peu plus tardive que celle du TPHA).

La situation n'est pas évidente. Le patient est réinterrogé soigneusement à la recherche d'un antécédent de syphilis traitée. Si la réponse est positive, pas de traitement, mais on refait par prudence un TPHA-VDRL 3 semaines plus tard (pour éliminer définitivement tout contage récent). Si la réponse est négative, ou si le patient n'a pas le souvenir d'un traitement bien conduit, il est traité (peut-être à tort...), et on vérifie 3 mois plus tard que le VDRL reste bas. Une enquête chez les partenaires antérieurs s'impose alors.

Reste l'hypothèse des autres tréponématoses (pian, bejel, pinta). Ces affections prévalentes dans les régions tropicales peuvent atteindre l'enfant. Leur mode de contamination (percutané) n'est pas sexuel. Il ne semble pas exister de contamination interhumaine directe. Le problème du pian est qu'aucun caractère clinique ou sérologique ne permet de distinguer cette affection bénigne

COMMENT TRAITER LA FEMME ENCEINTE ?

Le schéma classique doit être utilisé dans le cas général. En cas de syphilis secondaire tardive, on peut prescrire, pour éviter une réaction d'Herxheimer, 0,5 mg/kg/j de prednisone la veille et les trois premiers jours du traitement.

En cas de syphilis sérologique chez une femme enceinte et allergique à la pénicilline, la situation est délicate : l'érythromycine est peu efficace, et elle passe mal la barrière méningée et placentaire. Les cyclines étant par ailleurs interdites, la désensibilisation à la pénicilline est conseillée, suivie du schéma classique.

d'une authentique syphilis. Si le patient est africain, la question se pose d'un éventuel pian ancien. Par prudence, il ne faut tenir compte de cette hypothèse que si on a la notion de sérologies répétées, toutes identiques (TPHA positif, VDRL faible) et ce, depuis l'enfance : cette situation est exceptionnelle. Dans tous les autres cas, c'est la stratégie précédente qui doit être appliquée.

TPHA négatif, VDRL 16

Le TPHA est négatif. Étant donné la forte spécificité de ce test, il s'agit très probablement d'un faux positif du VDRL.

Il faut rechercher une cause de faux positif : hépatites virales, cirrhose, dysprotéïnémies sévères, anticoagulants circulants (notamment dans le cadre de collagénoses), lèpre, grossesse. Un bilan à la recherche de ces causes est prescrit. Aucun traitement anti-tréponémique n'est évidemment nécessaire.

Comment traiter ?

Une syphilis latente précoce est une syphilis sérologique dont le contage remonte à moins de un an, une syphilis latente tardive est une syphilis sérologique dont le contage remonte à plus de un an ou n'est pas datable.

La pénicilline : toujours efficace !

Soixante ans après la commercialisation de la pénicilline, le tréponème y est constamment sensible et le taux tréponémicide est bas (0,1 µg/mL). La pénicilline agit lors de la division cellulaire qui se produit toutes les 30 à 33 heures (et même plus dans les formes anciennes d'infection). Il faut donc obtenir un taux tréponémicide constant sur de longues durées. Ce taux est largement atteint et maintenu pendant trois semaines, par une injection unique de benzathine benzylpénicilline.

Le traitement de la syphilis latente précoce repose sur une injection unique de 2,4 millions d'unités de benzathine benzylpénicilline.

Le traitement de la syphilis latente tardive impose une injection de 2,4 millions d'unités de benzathine benzylpénicilline par semaine, pendant 3 semaines consécutives (dans les syphilis tardives, des intervalles de division cellulaire prolongés peuvent s'observer). La stratégie proposée

assure un taux sanguin efficace de pénicilline pendant plus de 6 semaines au total, ce qui est très suffisant.

La réaction d'Herxheimer est fréquente dans la syphilis précoce, le plus souvent sans gravité (fièvre, céphalées, éruption) et ne doit pas être confondue avec une allergie aux β-lactamines. Il faut prévenir le patient et lui prescrire un antipyrétique (paracétamol).

Quelle surveillance après le traitement ?

La normalisation du VDRL (inférieur ou égal à 8) lors du contrôle à trois mois, en cas de syphilis précoce ou tardive, traduit le succès du traitement.

Toute remontée ultérieure de ce marqueur doit faire envisager une recontamination (réascension du VDRL d'un facteur ≥ 4 : de 4 à 16 ou de 8 à 32 par exemple).

Que faire en cas d'allergie à la pénicilline ?

En cas de syphilis latente précoce, il est possible de prescrire :

- tétracycline, 2 g/j pendant 15 jours (en deux prises) ;
- doxycycline, 200 mg/j pendant 14 jours (en deux prises) ; en prenant garde au fait que les cyclines passent mal la barrière méningée et que leur utilisation chez le patient infecté par le VIH ne peut être recommandée. Par ailleurs les cyclines sont contre-indiquées chez la femme enceinte ;
- azithromycine, 500 mg/j pendant 10 jours (en une prise), mais des échecs ont été rapportés ;
- ceftriaxone IM, 500 mg/j pendant 10 jours (si toute réaction anaphylactique à la pénicilline est formellement exclue).

En cas de syphilis latente tardive, la doxycycline 100 à 200 mg/j pendant 28 jours (en 2 prises) est possible (mêmes réserves que ci-dessus).

QUE FAIRE EN CAS D'INFECTION PAR LE VIH ?

En cas de co-infection par le VIH, il faut envisager le risque d'une neurosyphilis. Mais la pénétration méningée de la benzathine benzylpénicilline n'est pas toujours bonne. Le traitement de la neurosyphilis repose donc sur la pénicilline G IV, et dans la pratique impose un traitement hospitalier.

Le problème du médecin généraliste est de savoir s'il doit **adresser son patient à l'hôpital pour une ponction lombaire, ou s'il peut le prendre en charge en ville**. La réponse dépend de l'histoire immunitaire depuis la date supposée de la contamination par le tréponème.

Si la contamination peut être datée (notamment par des sérologies basses ou cicatricielles antérieures) et si, depuis la contamination, les CD4 ont constamment été normaux (par exemple supérieurs à 500/mm³), la prise en charge classique peut être appliquée.

Si la contamination ne peut être datée, ou si, depuis la date présumée, il est possible que le patient ait traversé un épisode d'immunodépression, alors la ponction lombaire s'impose pour décider de la stratégie thérapeutique, et le patient ne relève donc plus d'une prise en charge en soins primaires.

Dans les deux situations (syphilis précoce ou tardive), une désensibilisation à la pénicilline peut également être entreprise.

Conclusion

L'interprétation d'une sérologie syphilitique ne pose pas de problème majeur, si l'on connaît bien la signification de chacun des deux tests de dépistage utilisés. Les stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles sont nécessaires, reposent toujours, en 2006, sur la pénicilline, constamment efficace sur le tréponème. Elles sont maintenant bien codifiées et peuvent être appliquées en soins primaires. ■

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Références

- Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recommendations and Reports. May 10, 2002 / 51(RR06):1-80.
- Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles (MST). Ann Dermatol Venerol 2006;133(n°8-9):C2.
- InVS. Les infections sexuellement transmissibles. Surveillance nationale des maladies infectieuses 2001-2003. <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/syphilis.pdf>

EN PRATIQUE

Le dépistage de la syphilis doit associer une réaction du groupe 1 et une réaction du groupe 2 (TPHA et VDRL par exemple, dont le second doit impérativement être quantifié).

4 situations sont possibles : TPHA et VDRL négatifs, TPHA et VDRL fortement positifs, TPHA positif et VDRL faible ou négatif, TPHA négatif et VDRL positif.

Un traitement s'impose d'emblée en cas de TPHA et VDRL fortement positifs.

La connaissance des caractéristiques des deux tests, dont l'un est très spécifique (TPHA) et l'autre à la fois sensible et relativement spécifique (VDRL), permet, en réinterrogeant le patient, de déterminer si un traitement est nécessaire dans les trois autres situations.

La femme enceinte peut recevoir le traitement classique.

L'allergie à la pénicilline et l'existence d'une co-infection par le VIH sont les deux situations imposant (parfois) des stratégies alternatives.