

SYPHILIS

DEFINITION

La syphilis est due à *Treponema pallidum ss pallidum*. Aucun examen ne permet à ce jour de différencier les différents sous types de *Treponema pallidum* (95 % d'homologie du DNA en hybridation) :

- *T. pallidum subsp. endemicum* : bejel
- *T. pallidum subsp. pertenue* : pian
- *T. carateum* : caraté

Le diagnostic de syphilis est donc un diagnostic de tréponématose. Les tréponèmes ne se cultivent pas. Les moyens diagnostiques sont la clinique, l'examen direct (fond noir, test d'amplification des acides nucléiques) et la sérologie.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

En France, la syphilis touche presque exclusivement les homosexuels masculins dont beaucoup sont infectés par le VIH (48,6 %). La syphilis est une maladie hautement contagieuse, avec 50 à 75 % de transmission à partir des lésions primaires (chancre génital, anal, buccal, ces deux derniers passant le plus souvent inaperçus) ou secondaires (plaques muqueuses buccales, génitales et anales). La contamination peut donc se faire lors de tous rapports sexuels y compris la fellation. L'incubation est de 21 jours en moyenne (10 à 90 j); la séroconversion a lieu au moment de l'apparition du chancre.

■ CLINIQUE

■ Syphilis précoce : syphilis primaire (0 - 3 mois)

La diffusion bactérienne est locorégionale et lymphatique. Après une incubation moyenne de 3 semaines (10 à 90 jours), apparaît un chancre qui persiste de 1 à 2 mois : la lésion est rosée, indolore, non inflammatoire, propre, bien limitée devenant dure et laissant sortir un liquide clair. Localisée aux organes génitaux ou extra-génitale (lèvres, langue, anus, amygdales), l'ulcération est contagieuse. Le chancre régresse ensuite spontanément.

■ Syphilis précoce : syphilis secondaire (1 mois – 1 an)

Elle correspond à une phase de dissémination systémique bactérienne hémotogène. La dissémination à tous les tissus se fait par poussées successives d'érosions des muqueuses, très contagieuses. La syphilis secondaire se caractérise par une éruption cutanée maculo-papuleuse. Des manifestations viscérales sont possibles (hépatites, atteintes rénales), associées à des adénopathies.

La diffusion neurologique du tréponème se fait aux stades initiaux de la syphilis.

■ Syphilis précoce : syphilis latente asymptomatique

Cliniquement négative, elle correspond à une syphilis datant de moins de 1 an après l'infection.

■ Syphilis tardive

La syphilis latente tardive (après la 1^e année) est de faible contagiosité et asymptomatique.

La syphilis tertiaire survient en l'absence de traitement dans 10 % des cas : elle se manifeste par une neurosyphilis, des complications cardio-vasculaires, des lésions rénales, cardio-hépatiques, osseuses. Il n'y a pas d'immunité acquise durable ; une réinfection est possible même après traitement et la persistance d'anticorps anti-tréponémiques ne confère pas d'immunité protectrice.

INDICATIONS DU DOSAGE

Des recommandations pour le dépistage de la syphilis ont été émises en 2007 par la Haute Autorité de Santé :

- dépistage systématique chez la femme enceinte ;
- chez les personnes à risque : en cas de signe clinique évocateur, d'infection par le VIH, de diagnostic ou antécédent récent de gonococcie ou autre IST, dans les contextes de comportement sexuel à risque (de la personne ou de son partenaire), de prostitution, de viol, de rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires, chez les migrants en provenance de pays d'endémie (Europe de l'Est...) et chez les prisonniers ;

- en cas de suspicion de syphilis congénitale.

Le diagnostic de syphilis doit être systématiquement évoqué devant une ulcération génitale, buccale ou anale (lésions buccales évocatrices de syphilis secondaire : plaques fauchées, érosions, perlèche unilatérale). Une éruption cutanée de syphilis secondaire peut mimer une toxidermie ou une virose.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENTS - CONDITIONS DE TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ Détection directe de *T. pallidum* au microscope à fond noir

Cet examen permet un diagnostic immédiat (et donc l'instauration du traitement) par l'observation de la morphologie (et de la mobilité) caractéristique(s) des

spirochètes : bactéries spiralées de 6 à 20 µm de long, 0,18 µm de diamètre avec 6 à 14 hélices régulières.

Toutefois, il ne permet aucun transport des échantillons ; peu de laboratoire en disposent, il est peu sensible sur une lésion traitée, n'est pas spécifique aux niveaux buccal et rectal et n'est plus à la nomenclature.

■ **Détection directe du génome de *T. pallidum* par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN : PCR...)**

Avec ces techniques, le transport des échantillons est possible ; elles sont plus sensibles que le « fond noir » et plus spécifiques aux niveaux buccal et rectal. Toutefois, elles demandent un délai alors que l'idéal est un traitement immédiat, et ne sont pas à la nomenclature.

■ **DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE**

La Nomenclature des Actes de Biologie médicale précise que le dépistage doit se faire par deux réactions obligatoires dont une au moins de chaque groupe (B20) : groupe 1 (tests non tréponémiques) et groupe 2 (tests tréponémiques).

■ **Groupe 1: tests non tréponémiques (TNT) : VDRL, RPR**

Ces tests sont non spécifiques, sensibles, ils utilisent des antigènes cardiolipidiques et se négativent après traitement (négativation également en l'absence de traitement dans les syphilis tardives). Ils permettent d'affirmer le caractère actif de la maladie.

Le VDRL (*Veneral Disease Research laboratory*) est un test d'agglutination passive des anticorps dirigés contre un Ag cardiolipidique fixé sur un support inerte constitué de cristaux de cholestérol. Ce test est qualitatif ou semi-quantitatif par réalisation de dilutions successives (pur, 1/2, 1/4...)

Le RPR (*Rapid Plasma Reagin*) a les mêmes caractéristiques ; il est composé de particules de charbon enduites d'un mélange d'antigènes lipidiques. La lecture de l'agglutination est facilitée et des réactions non spécifiques sont éliminées.

■ **Groupe 2 : tests tréponémiques (TT) : TPHA, FTA, EIA, WB**

Plus spécifiques, ces tests restent positifs après traitement. Ils permettent de porter le diagnostic de syphilis, mais pas de distinguer une syphilis active d'une cicatrice sérologique.

Le TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) est une technique d'agglutination manuelle utilisant un lysat de tréponèmes pathogènes fixés sur des érythrocytes. De réalisation simple, il est qualitatif ou semi-quantitatif après dilutions successives du sérum.

Le TPPA (*Treponema Pallidum Particle Agglutination*) est une technique d'agglutination proche du TPHA ; les érythrocytes sont remplacés par des particules inertes.

Le FTA (*fluorescent Treponemal Antibody absorption test*) est une technique de fluorescence indirecte comportant 3 étapes :

- fixation des immunoglobulines sériques humaines anti-*Treponema pallidum* aux tréponèmes fixés sur des lames ;
- révélation par un conjugué marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine ;
- lecture au microscope à fluorescence, nécessitant du personnel expérimenté.

Il est appelé FTA absorbé car le sérum est préalablement absorbé par un lysat de tréponèmes commensaux afin d'éliminer les faux positifs dus aux antigènes de groupe. Ce test est également qualitatif ou semi-quantitatif.

Les techniques EIA, CIA, MFI (immunofluorimétrie en flux, technique Multiplex®) recherchent les IgG et/ou les IgM. Elles utilisent des Ag tréponémiques recombinants, ont de bonnes sensibilité et spécificité, sont automatisables mais ont un coût élevé.

Le Western-blot (WB) IgG ou IgM est une technique de confirmation ayant une spécificité et une sensibilité élevées. Il recherche des anticorps dirigés contre 4 Ag immunodominants de *T. pallidum* : TpN47 (47 kDA), TmpA (protéine transmembranaire ou Tp45), TpN17 (17 kDA) et TpN15 (15 kDA). Ces 4 protéines induisant une réaction immunitaire forte jouent un rôle important dans la pathogénèse et le diagnostic. TpN47, fortement immunogène, est présente surtout en phase primaire ; TpN15 induit une immunogénicité humorale et cellulaire ; TpN17, très abondante et la plus immunogène, est impliquée dans la transmission de la syphilis ; Tp45 génère les taux les plus élevés (IgG et IgM) et est présente au cours de la syphilis primaire.

La positivité du WB requiert la présence d'au moins 2 bandes. En l'absence de bandes, il est négatif ; en présence d'une seule bande, il est incomplet (demander un contrôle à 15 jours).

Le WB a un intérêt en cas de dépistage douteux, dissocié, ou de faux positif (maladies autoimmunes).

biomnis - biomnis

INTERPRETATION

L'interprétation proposée par M. Janier (Société française de dermatologie) est la suivante :

- TT + / TNT + (TPHA ou EIA /VDRL ou RPR) : tréponématose, selon le contexte et les taux du VDRL, évolutive ou guérie ; ou faux positif double, très rare.
- TT + / TNT - : tréponématose guérie ou possible syphilis primaire (demander un 2^e sérum) ou faux positif TT ou phénomène de zone du TNT.
- TT - / TNT + : faux positif ou syphilis primaire possible (demander un 2^e sérum).
- TT - / TNT - : vous et moi ! Mais syphilis primaire possible (très précoce), syphilis guérie possible ou syphilis maligne (rarissime).

Quel logigramme choisir ?

La stratégie actuelle (2015) est la suivante :

biomnis - biomnis

En France, selon les préconisations de la NABM, sont réalisés un TT et un TNT.

- si TT et TNT sont négatifs : pas de tréponématose. En cas de suspicion de contamination récente, répéter la sérologie. Tenir compte du délai de séroconversion (3 à 5 semaines après la contamination, mais il existe des cas à 3 mois).

- si TT et TNT sont discordants : TPHA-/VDRL+ ou TPHA+/VDRL- ou ELISA-/VDRL+ ou ELISA+/VDRL-

Dans les 2 cas, il peut s'agir d'un début de séroconversion et un contrôle s'impose sur un nouveau sérum prélevé au moins à une semaine d'écart du premier.

* Persistance d'un TNT (VDRL ou RPR) positif et d'un TT (TPHA et ou ELISA) négatif : faux positif de TNT = présence d'anticorps anti cardiolipide, lécithine et cholestérol résultant :

- d'un dommage tissulaire transitoire lors d'infections telles que hépatite virale, mononucléose infectieuse, toxoplasmose, paludisme, maladie de Lyme...
- d'un dommage tissulaire persistant lors de maladies auto-immunes : lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde...
- d'une augmentation des auto-anticorps liée à l'âge,
- d'une dysprotéïnémie : myélome, Waldenström...
- d'une grossesse.

* Persistance d'un TT (TPHA et ou ELISA) positif et d'un TNT (VDRL ou RPR) négatif (sur le sérum pur et dilué au ¼) :

- cicatrice d'une syphilis traitée ou décapitée ou d'une tréponématose endémique,
- faux positif des TT : maladies auto-immunes, réaction croisée avec la maladie de Lyme, toxicomanie intra veineuse...

Faut-il faire des tests de confirmation ?

Oui, chez la femme enceinte :

- car il existe des faux positifs VDRL pendant la grossesse,
- car la valeur prédictive positive des résultats couplés d'un TT et d'un TNT même très spécifique est faible, étant donné la faible prévalence en France de la syphilis chez la femme,
- car l'annonce d'une syphilis dans ce contexte est grave.

Le test de confirmation à réaliser est un test d'immunoempreinte IgG (et non IgM : on ne cherche pas à savoir si l'infection est récente ou non).

■ SYPHILIS CONGÉNITALE

Les tréponèmes traversent le placenta dès 14-16 SA et le risque de complication existe surtout après 16 à 20 SA.

En cas d'infection foetale, 65 % des bébés seront asymptomatiques à la naissance, 35 % auront des symptômes spécifiques ou non de syphilis (retard de

croissance), voire une atteinte multi-organes avec séquelles neurologiques et/ou osseuses.

Un traitement adapté permet de réduire voire annuler le risque de mortalité ou de séquelles de syphilis congénitale, d'où l'importance de dépister et traiter les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse.

Ce dépistage est obligatoire en France lors du premier examen prénatal ; il sera renouvelé en cas de comportement à risque au plus tard à 28 SA afin de pouvoir traiter, et sera réalisé après l'accouchement en l'absence de notion de dépistage en cours de grossesse.

Diagnostic biologique chez la femme enceinte sans facteur de risque et aucun antécédent de syphilis

Il repose sur un TT et un TNT. Si le TT est +, il convient de faire un deuxième TT sur le même prélèvement. En cas de discordance, faire un Western-blot IgG. La positivité d'un des deux tests de confirmation suffit à traiter.

Diagnostic biologique chez le nouveau-né

En raison de la transmission passive d'IgG maternelles, il repose sur le dosage des IgM (ne passent pas la barrière placentaire). Toutefois, l'absence d'IgM ne permet pas d'exclure le diagnostic de syphilis congénitale (une contamination tardive de la mère est possible).

Un nouveau-né infecté ou fortement suspect sera traité (15 jours) ainsi qu'un nouveau-né asymptomatique de mère ayant une syphilis (dose unique).

■ SYPHILIS ET VIH

La prévalence du VIH est élevée chez les sujets ayant une syphilis (43 %). L'interprétation des tests de dépistage est identique en cas de co-infection VIH ainsi que la décroissance du VDRL sous traitement. Néanmoins, plus de faux positifs et négatifs ont été rapportés.

Le risque de transmission du VIH est accru en présence de lésions de type ulcération et chancre au stade primaire et la fréquence de chancres multiples est également augmentée.

Les recommandations chez les HSH séropositifs, dans le cadre du suivi VIH, sont d'effectuer un dépistage biennuel de la syphilis. Les indications de l'étude du LCR ne sont pas consensuelles : elle sera proposée en cas de syphilis latente tardive, en fonction du VDRL et si les CD4 sont < 350/mm³.

■ NEUROSYPHILIS : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de neurosyphilis est difficile en raison de son polymorphisme clinique :

- formes précoces : tableau de méningo-encéphalite, méningovascularite,
- formes tardives graves : paralysie générale, tabès.

Les marqueurs du LCR sont une hypercellularité lymphoplasmocytaire, une hyperprotéïnorachie (1g/l), une synthèse intrathécale d'immunoglobulines et d'anticorps anti-tréponémiques (TPHA et VDRL*) : le

TPHA a une forte valeur prédictive négative et la négativation du VDRL en 1 an est un marqueur d'efficacité thérapeutique.

	TPHA +	TPHA -
VDRL +	Neurosyphilis	Cas douteux
VDRL -	Cas douteux	Absence de neurosyphilis

* Attention, le RPR n'est pas validé pour le LCR.

SUIVI SEROLOGIQUE APRES TRAITEMENT

Il s'effectue sur le TNT.

- Cas d'une syphilis précoce : contrôle à 3, 6 et 12 mois, plus fréquemment chez les patients VIH positifs et la femme enceinte. Une négativation ou une diminution du titre de 4 fois (sur sérums testés en parallèle) confirme une guérison.
- Cas d'une syphilis tardive : contrôle à 6, 12 et 24 mois. Un TNT positif peut persister, notamment si le titre était < 32 avant traitement.
- Une augmentation du titre de 4 fois (si possible sur des sérums testés en parallèle) est en faveur d'une re-contamination ou d'une réactivation.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Pagon B., Peugue-Lafeuille H., *Infections sexuellement transmissibles : examens microbiologiques à faire et à ne plus faire*. Feuillet de biologie 2011 ;303:7-14.
- Emile C, d'après une communication de Catherine Coignard, Carnet du biologiste n°29 IST, 2014, www.biomnis.com
- www.cnr-syphilis.fr
- Bianchi A. Communication lors d'une journée Roche sur les IST, Paris, octobre 2014.
- Société française de microbiologie, *Treponema pallidum*, In : REMIC: Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :575-584.