

# Syphilis en 2008 : controverses et attitudes pratiques

Une recrudescence de nouveaux cas de syphilis est nette dans les pays occidentaux. Elle atteint surtout les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ainsi que les personnes marginalisées. La présentation clinique est diversifiée et sa classification en stades précoces ou tardifs a une implication directe dans l'attitude thérapeutique. La neurosyphilis peut être présente à tous les stades de la maladie et doit faire poser la question d'une ponction lombaire, surtout en présence d'une infection par le VIH. Le traitement repose sur la pénicilline et un traitement alternatif doit être l'exception. Le suivi clinique et sérologique sera rigoureux et prolongé (risque de rechute). La syphilis doit faire rechercher et traiter systématiquement les autres infections sexuellement transmissibles chez le patient et le(s) partenaire(s).

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1823-7

F. Fripiat  
J.-B. Giot  
K. Chandrikakumari  
P. Léonard  
C. Meuris  
M. Moutschen

## INTRODUCTION

La syphilis est une infection vénérienne interhumaine stricte due au spirochète *Treponema pallidum*, sous-espèce *pallidum*.<sup>1,2</sup> Sa faible incidence durant ces dernières décennies fait que la majorité des médecins ne sont plus familiarisés avec les symptômes de cette maladie. Une recrudescence de nouveaux cas est cependant nette depuis plusieurs années dans les pays occidentaux, justifiant une réactualisation à propos de cette pathologie considérée comme réémergente.<sup>1-8</sup>

## Syphilis in 2008 : practical aspects and controversies

Rising incidence rate of syphilis is observed in economically advanced countries, particularly among homosexual men and subpopulation with low socioeconomic status. The various clinical presentations are divided into early and late stages, including neurosyphilis. The latter can occur during any stage of the disease, leading to the question «when to perform lumbar puncture», particularly in HIV positive patients. Penicillin continues to be the first-line therapy for all stages of syphilis. An alternative treatment should be considered as an exemption, after advice from a specialist. All patients require prolonged clinical and serological follow-up after treatment to rule out relapse or re-infection. The diagnosis of syphilis is an opportunity to search and treat other sexually transmitted diseases in patients and their sexual partner(s).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, 8 à 14% des adultes des grandes villes comme Londres, Berlin, Paris ou New York étaient atteints de syphilis, ce qui en faisait ainsi une des principales causes des pathologies du système nerveux central et du système cardiovasculaire de l'époque.<sup>2,3</sup> Par la suite, son incidence a diminué de façon spectaculaire dans les pays industrialisés, suite à l'avènement de la pénicilline associé à de larges campagnes de dépistage, de diagnostic et de traitement. Soulignons cependant que cette incidence n'a pas diminué de façon sensible dans les pays en voie de développement, rendant compte de la majorité des 12 millions d'infections estimées annuellement. Parmi elles, on compte environ 1 million de cas survenant durant la grossesse, ceci étant responsable de 460 000 avortements et mort-nés, 270 000 naissances d'enfants prématurés ou de faible poids de naissance et de 270 000 cas de syphilis congénitale.<sup>2,4,5</sup> Actuellement, nous assistons, dans les pays occidentaux (Etats-Unis et Europe de l'Ouest),<sup>6,7</sup> à une recrudescence marquée de cas de syphilis. Ceci se voit surtout chez deux catégories de personnes : d'une part, chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et, d'autre part, chez les personnes marginalisées, de faible niveau d'éducation, sans emploi, de statut socioéconomique faible, toxicomanes et/ou se livrant à la prostitution, l'ensemble de cette seconde catégorie ayant souvent un accès aux soins de santé limité.



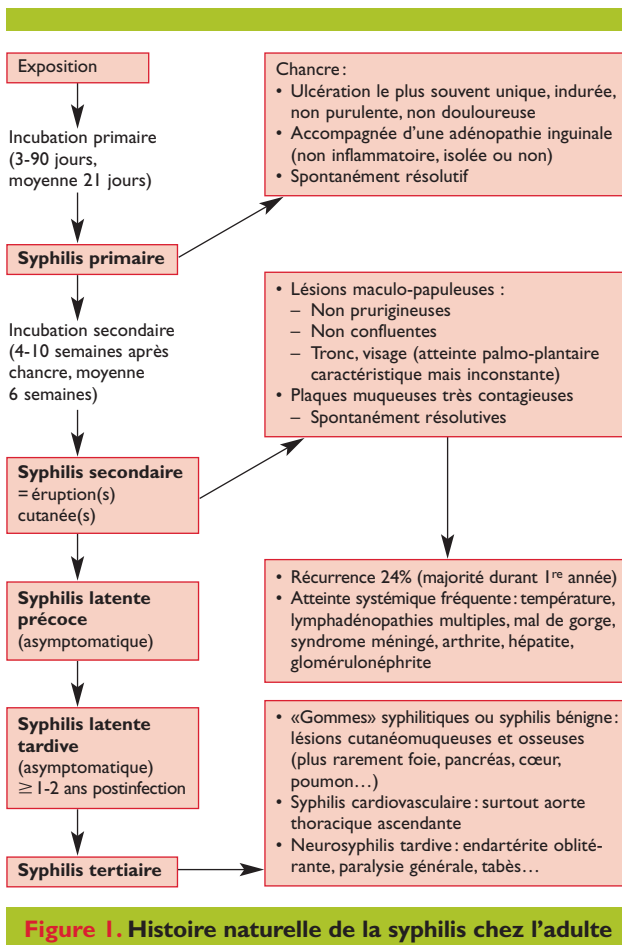
## MODE DE TRANSMISSION

La syphilis se transmet par un contact muqueux direct ou par une effraction de la peau, le plus souvent lors d'un rapport sexuel ou bucco-génital.<sup>1-5</sup> Si le partenaire sexuel présente une syphilis primaire ou secondaire active, la transmission survient dans près de 50% après un contact unique.<sup>8</sup> La transmission peut encore être transfusionnelle ou par contact direct avec le sang (utilisateurs de drogues). La transmission mère-enfant se fait par voie transplacentaire, généralement après quatre mois d'aménorrhée, plus rarement lors du passage de la filière génitale.<sup>5</sup>

## RAPPEL CLINIQUE

L'histoire naturelle de la maladie chez l'adulte (figure 1) correspond à la classification clinique qui distingue différents stades.<sup>1-5</sup>

- *syphilis primaire* (chancre);
- *syphilis secondaire* (éruptions cutanées ± symptômes systémiques);
- *syphilis latente* précoce (asymptomatique ≤ 1-2 ans post-infection) ou tardive (asymptomatique ≥ 1-2 ans postinfection);
- *syphilis tertiaire* (cutanéomuqueuse, neurologique, cardiovasculaire). Cette dernière surviendra chez un tiers des patients non traités, généralement entre vingt et quarante ans après l'infection initiale (extrêmes entre un et cinquante ans).<sup>1-5,9</sup>



La *neurosyphilis*, symptomatique ou non, peut être présente à tous les stades de la maladie, ce qui devra toujours faire évoquer l'indication d'une ponction lombaire devant chaque nouveau cas de syphilis. Cette classification est très importante car elle sous-tend une attitude thérapeutique spécifique selon le stade observé (voir ci-après).

## TESTS DIAGNOSTIQUES

La mise en évidence du tréponème, soit à l'examen direct, soit en culture, ne se fait pas en routine. La *syphilis* est donc une maladie infectieuse dont le diagnostic repose exclusivement sur des tests sérologiques. Ceux-ci peuvent être négatifs en présence d'un chancre débutant,<sup>1,3,5,9</sup> ce qui justifie un contrôle quinze jours plus tard.

Classiquement, on utilise des tests *tréponémiques* et des tests *non tréponémiques* (tableaux 1 et 2).

**Tableau 1. Tests utiles pour le diagnostic de syphilis**

Tests	Nature	Précocité	Intérêt
Tests non tréponémiques	VDRL ou RPR	Positif à 15 jours du chancre	Dépistage et suivi après traitement (valeur quantitative)
Tests tréponémiques	TPHA	Positif à 10 jours du chancre	Confirmation initiale uniquement
	FTA – abs IgM	Positif ≤ 7 jours du chancre	Infection récente (chancre) ou syphilis congénitale
Test ELISA (EIA)	IgM + IgG	Positif ≤ 7 jours du chancre	Dépistage en routine uniquement*

\*Doit être confirmé par un TPHA et un VDRL/RPR.  
 ELISA: enzyme linked immunosorbent assay.  
 FTA-abs: fluorescence treponemal antibody absorption test.  
 RPR: rapid plasma regain.  
 TPHA: treponemal pallidum haemagglutination assay.  
 VDRL: venereal diseases reagent laboratory.

**Tableau 2. Interprétation schématique de la sérologie standard TPHA-VDRL chez l'adulte suspect de présenter une syphilis**

Réactions	Interprétations
TPHA- VDRL-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de tréponématose</li> <li>• Syphilis en incubation</li> <li>• Syphilis primaire dans les 5 à 10 premiers jours du chancre</li> </ul>
TPHA –VDRL++ à +++	Faux positif probable
TPHA+ VDRL- (ou titre faible d'anticorps)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Séquelle sérologique d'une tréponématose non vénérienne</li> <li>• Syphilis a priori guérie</li> <li>• Syphilis tertiaire</li> <li>• Syphilis primaire dans les 10 à 15 premiers jours du chancre</li> </ul>
TPHA+ VDRL+ à +++ (ou titre élevé d'anticorps)	Tréponématose non vénérienne (zone d'endémie) ou vénérienne

Commentaire: devant toute situation douteuse, il est recommandé de reconstruire les tests après quinze jours.  
 TPHA: treponemal pallidum haemagglutination assay.  
 VDRL: venereal diseases reagent laboratory.



## Tests non tréponémiques

Le VDRL (*Veneral diseases reagent laboratory*) et le RPR (*Rapid plasma reagin*) sont sensibles mais peu spécifiques. Du fait de leur sensibilité et de leur faible coût, ces tests sont utilisés d'une part pour le *dépistage* (leur positivité étant alors confirmée par des tests tréponémiques) et, d'autre part, pour le *suivi* de la réponse au traitement grâce à leur bonne valeur quantitative. De faux positifs sont possibles (grossesse, maladies auto-immunes, endocardite, paludisme, mononucléose infectieuse, tuberculose, infection par le virus de l'immunodéficience humaine...). Dans le cas d'une syphilis non traitée, le titre des tests non tréponémiques sera à son maximum durant la syphilis secondaire puis diminuera progressivement; environ 30% des patients pourront voir ce test se négativer spontanément au cours de leur vie.<sup>10</sup>

## Tests tréponémiques

Le TPHA (*Treponemal pallidum haemagglutination assay*) est plus spécifique que le VDRL ou le RPR et sera utilisé pour *confirmer* le diagnostic. Sa valeur quantitative est sans intérêt pour le suivi. Les faux positifs sont rares (lupus érythémateux systémique, paludisme, lèpre...).

Le FTA-abs (*Fluorescence treponemal antibody absorption test*) est la réaction spécifique la plus précoce. Le test est cependant onéreux, difficile d'interprétation et ne se fait pas dans tous les laboratoires. Il ne doit donc être réservé qu'aux cas de forte suspicion d'infection récente ou de syphilis congénitale. Dans ce cas, il est important de demander un FTA-abs IgM car seul celui-ci est utile pour ce diagnostic précoce. Par ailleurs, contrairement au RPR/VDRL et au TPHA, les IgM ne passent pas la barrière placentaire et leur présence témoigne donc d'une contamination de l'enfant.

Actuellement, de nombreux laboratoires utilisent comme test de dépistage un dosage d'anticorps totaux (IgM + IgG) par la méthode ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*). Ce test devra être confirmé par un RPR/VDRL et un TPHA.

Soulignons que la syphilis ne peut être distinguée, sur le plan du diagnostic sérologique, des autres sous-espèces responsables d'infections non vénériennes et à répartitions géographiques diverses (Pian, Pinta et Bejel, localisés en Afrique, Amérique du Sud et Asie). Ainsi, une sérologie «syphilitique» positive chez un patient ayant séjourné ou originaire d'une de ces zones n'implique pas forcément une maladie vénérienne.<sup>1</sup>

## NEUROSYPHILIS

Bien que l'invasion du système nerveux central (SNC) par *T. pallidum* survienne dans au moins 25% des cas de syphilis dès les phases précoces,<sup>1,3,9-11</sup> il apparaît que la plus grande partie des patients traités durant ces périodes par un traitement standard ne développe pas de neurosyphilis (alors même que le traitement standard ne permet pas d'obtenir des concentrations antibiotiques suffisantes au niveau du SNC). L'infection du SNC peut être totalement asymptomatique, les présentations cliniques étant extrêmement variables et pouvant se manifester à tous les stades de la maladie. Le diagnostic de neurosyphilis n'est

pas toujours simple et repose sur la clinique (présente ou absente), le résultat de la ponction lombaire et des sérodiagnostics dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR). Idéalement, le diagnostic est retenu sur la présence de deux des trois anomalies suivantes dans le LCR: hyperprotéinorachie (>0,4 g/l), pléiocytose (>5 cellules/mm<sup>3</sup>), positivité du VDRL.<sup>2</sup> Cependant, chez les patients séropositifs pour le VIH, il existe souvent un certain degré de pléiocytose constitutive de sorte que certains experts considèrent une valeur de 20/mm<sup>3</sup> comme valeur discriminante. D'autres vont recourir à des analyses complémentaires (FTA-ABS, calcul des index IgG et TPHA)<sup>1,2,9-11</sup> dont l'interprétation n'a pas été clairement validée dans des études prospectives à large échelle.

Les indications des Centers for disease control and prevention pour réaliser une ponction lombaire sont reprises dans le **tableau 3**.<sup>12</sup> Notons que là aussi certains experts<sup>3-14</sup> recommandent de pratiquer une ponction lombaire aux stades précoces chez les patients séropositifs pour le VIH si le taux de CD4 est < 350/mm<sup>3</sup> ou si le titre du test non tréponémique est plus grand ou égal à 1:32, mais cela reste controversé.<sup>10</sup>

## TRAITEMENT

Le temps de division du tréponème étant long (de 33 heures en cas de syphilis précoce à plusieurs jours en cas de syphilis tardive), les schémas thérapeutiques doivent garantir une période de tréponémicidie prolongée (de sept à dix jours si syphilis précoce, trente jours si syphilis tardive).<sup>2</sup> La pénicilline est le traitement de choix<sup>1-3, 5,9-11</sup> car elle est facile d'utilisation, bien tolérée, peu onéreuse, son efficacité étant validée et stable depuis plus de cinquante ans. Le **tableau 4** reprend le traitement standard recommandé.

Les alternatives à la pénicilline (tétracyclines, ceftriaxone) sont peu nombreuses et l'expérience les concernant est limitée. Elles ne devraient être utilisées qu'exceptionnellement et sur avis spécialisé; une désensibilisation à la pénicilline devrait toujours être considérée dans ce cas de figure, surtout face à une neurosyphilis ou à une syphilis diagnostiquée en cours de grossesse. Aucune étude n'a pu

### Tableau 3. Indications pour pratiquer une ponction lombaire en cas de syphilis

- Présence de symptômes neurologiques, ophtalmiques ou auditifs
- Preuve de syphilis tertiaire active
- Echec de traitement
- Persistance ou récurrence de symptômes après traitement ou absence de diminution d'un facteur 4 des tests non tréponémiques après 6-12 mois de traitement si syphilis précoce ou 12-24 mois si syphilis tardive ou bien si majoration d'un facteur 4 du titre du test non tréponémique après traitement
- Syphilis latente tardive ou de durée inconnue et séropositivité pour le VIH\*

\* Certains experts recommandent de pratiquer une ponction lombaire aux stades précoces chez les patients séropositifs pour le VIH si le taux de CD4 est < 350/mm<sup>3</sup> ou si le titre du RPR/VDRL est ≥ 1:32.  
RPR: rapid plasma regain.  
VDRL: veneral diseases reagent laboratory.



**Tableau 4. Traitement recommandé de la syphilis**

Stade de la syphilis	Traitement recommandé	Traitement alternatif*
Primaire, secondaire ou latente précoce (< 1 an)	Benzathine pénicilline 2,4 millions d'unités** i.m., 1 dose	Doxycycline 100 mg 2 x/j 14 jours ou ceftriaxone*** 1g, i.m. 8-10 jours
Latente tardive, de durée inconnue ou tertiaire	Benzathine pénicilline 2,4 millions d'unités** i.m., 3 doses à une semaine d'intervalle chacune	Doxycycline 100 mg 2 x/j 28 jours
Neurosyphilis, atteinte oculaire ou auditive	Pénicilline G, 18-24 millions d'unités/j, i.v. 10-14 jours	Pas documenté

\* Ce type de traitement doit rester l'exception et faire l'objet d'un avis spécialisé. Une désensibilisation à la pénicilline doit d'abord être envisagée.  
 \*\* Ampoules à 1,2 million d'unités, à administrer simultanément à deux sites d'injection différents.  
 \*\*\* Une allergie croisée avec la pénicilline est présente dans 5 à 10% des cas. i.m. : intramusculaire ; i.v. : intraveineux.

démontrer la supériorité des traitements alternatifs par rapport à la pénicilline. Les macrolides ne doivent pas être utilisés car de hauts taux de résistance ont été rapportés (jusqu'à 80% à San Francisco et Dublin).<sup>1-3,9-12,15</sup>

Avec la pénicilline, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut toujours survenir dans les deux à quatre heures suivant la première injection (céphalées, myalgie, fièvre, hypotension...). Il ne faut pas prévenir systématiquement cette réaction par des médicaments particuliers, mais il faut avertir le patient du risque de réaction au traitement tout en l'invitant à bien boire et à se reposer. En cas de survenue, seul un traitement symptomatique est recommandé.<sup>2,10</sup>

## SYPHILIS ET VIH

Globalement, la présentation clinique et le traitement de la syphilis sont semblables,<sup>15</sup> que le patient soit séropositif ou séronégatif pour le VIH. Les quelques différences sont résumées dans le **tableau 5**. Il est important de rappeler que toute infection sexuellement transmissible (IST), par les lésions microscopiques et/ou macroscopiques engendrées au site d'inoculation, favorise la transmission des autres IST.

## PRISE EN CHARGE DU (DES) PARTENAIRE(S)

En raison de la haute contagiosité de l'infection, tout partenaire sexuel exposé à un patient atteint de syphilis précoce doit faire l'objet d'un dépistage sérologique systématique incluant les autres infections sexuellement transmissibles (VIH, hépatites...). En cas de suspicion de neurosyphilis, il conviendra de recourir à une ponction lombaire, surtout chez les patients séropositifs pour VIH. Si le contact a eu lieu dans les trois mois qui précèdent le diagnostic (période de séroconversion attendue), le partenaire doit être traité comme s'il était atteint d'une syphilis précoce, quel que soit le résultat sérologique. Autrement, il sera traité selon le résultat du test.<sup>2-10</sup>

**Tableau 5. Différences cliniques et thérapeutiques de la syphilis chez les patients séropositifs pour le VIH, par rapport aux patients séronégatifs**

### Clinique

- Syphilis primaire
  - Chancres multiples plus fréquents (jusqu'à 70% des cas)
  - Lésions possiblement plus profondes et/ou plus grandes
- Syphilis primaire et secondaire concomitantes lors du diagnostic (jusqu'à 25% des cas)
- Neurosyphilis :
  - Symptomatique plus fréquente lors des formes précoces\*
  - Indications de ponction lombaire différentes (voir **tableau 3**)

### Thérapeutique

- Efficacité thérapeutique possiblement plus fréquente\*\*
- Traitement des formes précoces\* similaire aux formes tardives selon certains experts\*\*
- Diminution plus lente du titre du RPR/VDRL lors du suivi

\* Syphilis primaire, secondaire ou latente précoces.

\*\* Pas de certitude, de sorte que les guidelines ne recommandent pas de différence de traitement.

TPHA : treponemal pallidum haemagglutination assay.

VDRL : venereal diseases reagent laboratory.

## SUIVI

Après le traitement, un suivi sérologique (VDRL ou RPR) est nécessaire tous les trimestres pendant au moins un an. En cas de traitement efficace, le test sera négatif ou le taux diminué significativement (décroissance d'un facteur  $\geq 4$ ) après six à douze mois (six mois en cas de syphilis précoce, douze mois en cas de syphilis tardive). Chez les patients séropositifs pour le VIH, ces délais sont de douze et vingt-quatre mois respectivement. En cas d'anomalie de la ponction lombaire, celle-ci sera recontrôlée tous les six mois jusqu'à normalisation.

## CONCLUSION

La syphilis est de retour dans les pays occidentaux et touche particulièrement les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ainsi que les personnes marginalisées. Le diagnostic repose sur une sérologie qu'il faut savoir demander sur la base d'arguments cliniques ou épidémiologiques. Son interprétation initiale ou au cours du suivi n'est pas toujours aisée et un avis spécialisé sera utile. Le traitement recommandé reste la pénicilline dont la posologie et le mode d'administration reposent sur la «stadification» clinique. Le diagnostic de cette maladie sera l'opportunité de rechercher d'autres infections sexuellement transmissibles chez le patient et son (ses) partenaire(s).

### Implications pratiques

- > L'incidence de la syphilis est en recrudescence dans les pays occidentaux
- > Le diagnostic de syphilis repose sur une sérologie qu'il faut demander sur la base d'arguments cliniques ou épidémiologiques



## Implications pratiques (suite)

- La neurosyphilis peut être présente à tous les stades de la maladie, ce qui devra toujours faire évoquer la possibilité d'une ponction lombaire devant chaque nouveau cas de syphilis
- Le traitement de base de la syphilis reste la pénicilline
- Le diagnostic de la syphilis sera l'opportunité de rechercher d'autres infections sexuellement transmissibles chez le patient et son (ses) partenaire(s)
- Après le traitement, un suivi clinique et sérologique est nécessaire tous les trimestres pendant au moins un an

## Adresse

Drs Frédéric Fripiat, Jean-Baptiste Giot,  
Kavitha Chandrikakumari, Philippe Léonard  
et Christelle Meuris  
Pr Michel Moutschen  
Services des maladies infectieuses et d'immunologie  
Centre référence sida  
Département de médecine interne  
CHU Sart Tilman  
4000 Liège, Belgique  
f.fripiat@chu.ulg.ac.be  
jbgiot@student.ulg.ac.be  
drchandrika@gmail.com  
philippe.leonard@chu.ulg.ac.be  
cmeuris@chu.ulg.ac.be  
michel.moutschen@ulg.ac.be

## Bibliographie

- 1 \*\* Fenton K, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2008;8:244-53.
- 2 \*\* Janier M, Caumes E. Syphilis. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses 2003;8-039-A-10:17p.
- 3 Tramont EC. *Treponema pallidum*. In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th edition. Oxford: Elsevier Inc, 2005;2768-85.
- 4 Walker DG, Walker GJA. Forgotten but not gone: The continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:432-6.
- 5 \* Fripiat F. Syphilis et grossesse: le point sur la question. *Gynaikologia* 2008;13:79-83.
- 6 Fenton K, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;80:255-63.
- 7 CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004 supplement: Syphilis surveillance report. Atlanta GA: US Department of health and human services, Centers for disease control and prevention, 2005. [www.cdc.gov/std/Syphilis200/SyphSurvSupp2004.pdf](http://www.cdc.gov/std/Syphilis200/SyphSurvSupp2004.pdf)
- 8 Stamm LV. Biology of *Treponema pallidum*. In: Holmes KK, Sparling PR, Mardh PA, et al, eds. Sexually transmitted diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998:467-72.
- 9 Golden M, Marra C, Holmes K. Update on syphilis, resurgence of an old problem. *JAMA* 2003;290:1510-4.
- 10 \*\* Zetola N, Engelman J, Jensen T, et al. Syphilis in the United States: An update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1091-102.
- 11 Stoner B. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 3):S130-46.
- 12 Workowski KA, Berman SM. Centers for diseases control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;55 (RR11):1-94.
- 13 Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: When to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007;34:141-4.
- 14 Marra CM, Maxwell C, Smith S, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189:369-76.
- 15 Zetola N, Klausner J. Syphilis and HIV infection: An update. *Clin Infect Dis* 2007;44:1222-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument