

Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles

Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie



SYPHILIS PRÉCOCE

*M. Janier, N. Dupin, N. Spenatto, C. Vernay-Vaisse, A. Bertolotti, C. Derancourt
et la Section MST de la SFD*

Février 2016

La syphilis précoce est définie par une évolution datant de moins d'un an (J.0 étant par définition le premier jour du chancre ; cette chronologie fait abstraction de l'incubation trop aléatoire, variable, classiquement longue - 3 semaines - mais souvent impossible à préciser).

La syphilis précoce est la période de la syphilis la plus riche en tréponèmes (risque maximal de contagion).

Elle regroupe :

- la syphilis primaire (définie par la présence du chancre syphilitique),
- la syphilis secondaire (définie par les manifestations cliniques essentiellement cutanéomuqueuses de la bactériémie syphilitique). La grande majorité des manifestations secondaires survient dans l'année qui suit le chancre.
- et la syphilis sérologique (ou latente) précoce. Affirmer qu'une syphilis sérologique est précoce, est difficile (notion de chancre ou d'éruption secondaire récents, antériorité sérologique récente, contage récent ...).

L'intérêt de cette classification simplifiée est majeur : au cours de cette période, même si l'infection est disséminée (avec présence de tréponèmes dans le LCR dès la phase primaire), une atteinte neurologique parenchymateuse (profonde) est exceptionnelle. Il n'est donc pas utile de pratiquer une ponction lombaire et un traitement simple par une seule injection de benzathine pénicilline G IM suffit dans la très grande majorité des cas.

Clinique

Syphilis primaire

Le chancre syphilitique est constant (sauf dans la syphilis congénitale et les exceptionnelles syphilis transfusionnelles). Le diagnostic peut cependant être difficile :

- En cas de chancre profond (cervico-vaginal, rectal, pharyngé)
- Lorsque l'ulcération n'a pas les caractères classiques du chancre syphilitique (unique, muqueux, induré, indolore, superficiel et propre). En fait, tous les aspects cliniques sont possibles, les chancres atypiques étant favorisés par les surinfections et les retards à la consultation. D'où la règle devant une ulcération génitale de toujours penser à la syphilis et de la rechercher.
- L'adénopathie régionale qui accompagne le chancre ne fistulise pas. Elle peut être profonde (chancre cervical et rectal). Les chancres extragénitaux sont possibles, en particulier buccaux.

Syphilis secondaire

Elle succède à une syphilis primaire non traitée. Elle est inconstante (environ 1/3 des patients infectés développeront une syphilis secondaire). Elle survient dans les six semaines après le chancre (roséole) et toujours dans l'année qui suit le chancre (syphilides papuleuses). Lorsque le chancre persiste au moment de l'éruption secondaire, on parle de syphilis primo-secondaire. En principe, cependant, le chancre a déjà guéri spontanément (en deux à six semaines) sans laisser de cicatrice (sauf s'il était très creusant).

La syphilis secondaire est plus fréquente chez les femmes et les homosexuels, chez lesquels le chancre primaire est le moins extériorisé.

La syphilis secondaire a principalement un tropisme cutané :

- première floraison : roséole évoquant une virose ou une toxidermie,
- deuxième floraison : syphilides cutanées papulo-squameuses (très riche polymorphisme : la grande simulatrice) évoquant une acné, une dermatite séborrhéique, une varicelle, une leucémie aiguë, un lichen, un psoriasis, un parapsoriasis en gouttes ... Les lésions sont rarement prurigineuses, prédominant sur le tronc et le visage. L'atteinte palmo-plantaire est évocatrice mais non spécifique. Toutes les lésions élémentaires de la dermatologie sont possibles sauf vésicules et bulles (mis à part chez le nouveau-né). Les lésions cutanées ne sont contagieuses et accessibles à un examen au fond noir que si elles sont excoriées, érosives, ulcérées.
- une atteinte muqueuse est fréquente (plaques muqueuses contagieuses génito-anales et buccales) voire une alopécie.

Les autres manifestations sont contingentes : fébricule, polyadénopathies, arthrites, ostéite, hépatite, glomérulonéphrite uvéite, méningite (et atteinte des paires crâniennes) constituant autant de diagnostics différentiels trompeurs. Les atteintes ophtalmologiques et neurologiques peuvent engager le pronostic fonctionnel (surdité, troubles visuels).

Syphilis latente précoce

C'est la majorité des patients dont la syphilis remonte à moins d'un an. Seule, une sérologie négative antérieurement (de moins d'un an) permet de l'affirmer. Par définition, l'examen clinique est strictement normal. Une augmentation des titres des sérologies non tréponémiques (VDRL ou RPR) (x4) dans l'année précédente, la notion d'une ulcération génitale récente, une cicatrice de chancre, une anamnèse évocatrice de manifestations secondaires récentes sont des éléments présomptifs avec la notion d'un (ou une) partenaire infecté(e).

Cette situation est rencontrée lorsqu'une sérologie syphilitique est pratiquée en cas de facteur de risque ou de manière systématique. La syphilis latente précoce succède à la syphilis primaire. Elle peut être ou non entrecoupée de manifestations secondaires.

Diagnostic

Mise en évidence du tréponème pâle

Microscopie à fond noir (ultramicroscope) : permet un diagnostic immédiat de certitude sur une ulcération primaire ou des lésions érosives secondaires

- nécessite une grande expertise,
- nombreux faux négatifs : technique incorrecte, applications d'antiseptiques, prise d'antibiotiques,
- des faux positifs dans la cavité buccale.

Immunofluorescence directe sur lame : technique difficile, subjectivité de la fluorescence ; quasi-abandonnée

Amplification moléculaire (PCR) : de plus en plus utilisée, ne permet pas un diagnostic immédiat

Culture sur l'animal de laboratoire (orchite expérimentale du lapin) : réservée à des protocoles de recherche

Coloration argentique sur biopsie (Fontana, Warthin-Starry) : interprétation difficile, remplacée aujourd'hui par l'immuno-histochimie

Sérologies de la syphilis

Ce sont, en fait, des sérologies des tréponématoses ; aucune ne permet de différencier la syphilis des tréponématoses non vénériennes (pian, bégel, pinta)

Sérologies tréponémiques (spécifiques) : TT

- TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination Test)
- TPPA (*Treponema pallidum* Particle Agglutination)
- TPLA (*Treponema pallidum* Latex Agglutination)
- Tests immunoenzymatiques (ELISA, EIA) : automatisés
- Tests de chemiluminescence (CIA) : automatisés
- FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test) quasi-abandonné
- Blot : pas d'intérêt en pratique

Sérologies non tréponémiques (non spécifiques) (réaginaires) : TNT

- VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory)
- RPR (Rapid Plasma Reagin)

Cinétique des anticorps

Les sérologies se positivent quelques jours après le début du chancre (J.0 étant par définition le début du chancre)

- le FTA-abs vers J5 – J7
- le TPHA, les EIA et CIA vers J7 - J10
- le VDRL vers J10 – J15

Il existe des variations individuelles dans l'apparition des anticorps (par exemple, le VDRL peut se positiver avant le TPHA).

Une sérologie négative n'élimine pas le diagnostic de syphilis primaire.

Le titre du VDRL au cours de la syphilis primaire dépend de l'ancienneté du chancre : le titre augmente avec le temps.

Les sérologies de la syphilis atteignent un titre maximum vers le 6^{ème} mois, correspondant lorsqu'elle existe à la phase secondaire.

Au stade secondaire, toutes les sérologies (tréponémiques et non tréponémiques) sont positives. Exceptionnellement, le VDRL/RPR est négatif (phénomène de zone dû à un excès d'anticorps) : la dilution du sérum permet de démasquer la positivité du VDRL (le TPHA étant toujours positif).

De rares cas de syphilis secondaire à sérologie (TPHA et VDRL) négative ont été observés chez les patients VIH +. Le diagnostic de syphilis secondaire repose alors :

- sur la positivité d'un fond noir,
- sur l'immunohistochimie ou la PCR *Treponema pallidum* sur une biopsie cutanée,
- sur la positivité des sérologies après répétition des tests ou en début de traitement (réaction d'Herxheimer sérologique).

Dans tous les cas, une sérologie syphilitique discordante avec la clinique doit conduire à vérifier l'absence d'une erreur d'identité ou de technique

L'interprétation des sérologies est facilitée par la comparaison à une sérologie antérieure ; il est préférable de les effectuer dans le même laboratoire

L'intérêt du dosage des IgM est extrêmement limité. Le FTA IgM en particulier est peu sensible. Sa positivité n'implique pas une infection récente. Elle est, cependant corrélée à l'évolutivité de l'infection quelle que soit son ancienneté

Le diagnostic sérologique est plus difficile en cas de recontamination du fait de la positivité antérieure des tests.

Nomenclature

La nouvelle nomenclature (2015) prévoit dans le dépistage de la syphilis un test automatisé (EIA/ELISA/CIA) qualitatif et en cas de positivité la pratique d'un test quantitatif non

tréponémique (RPR/VDRL) sur le même sérum. Les cliniciens devant une suspicion de syphilis primaire peuvent demander d'emblée un test RPR/VDRL en sus de l'EIA.

Autres examens

Une biopsie cutanée ne doit être pratiquée que lorsque le diagnostic est incertain. Un infiltrat dermique riche en plasmocytes est évocateur quoique non spécifique. L'aspect histologique peut être trompeur : psoriasiforme, lichenoïde, vascularite, pseudo-lymphome

Du fait de la possibilité d'une atteinte multiviscérale au cours de la syphilis secondaire d'autres examens peuvent être utiles, guidés par la clinique : bilan hépatique, radiographies osseuses, examen ophtalmologique, ponction lombaire (seulement s'il existe des signes neurologiques, auditifs ou ophtalmologiques).

Traitement

Les dogmes classiques dans le traitement de la syphilis sont :

- nécessité d'un taux de pénicilline sérique tréponémicide (un taux de 0.018 mg/l est considéré comme tréponémicide),
- du fait de la lente division des tréponèmes (30 - 33 heures), le traitement doit couvrir une période de 7 à 10 jours minimum,
- l'invasion du système nerveux est précoce (dès le stade primaire) et des taux tréponémicides de pénicilline sont rarement atteints dans le LCR avec la benzathine pénicilline,
- *Treponema pallidum* n'est pas cultivable. Les antibiogrammes sont impossibles,
- *Treponema pallidum* reste toujours très sensible à la pénicilline G. Les autres antibiotiques sont moins efficaces (tétracyclines, macrolides). Les fluoroquinolones ne sont pas efficaces.

Affirmer la guérison est quasi impossible : nécessité de surveiller les patients traités pendant plusieurs années. D'où le peu de place réservée aux improvisations.

La benzathine pénicilline G (BPG) n'a pas de « challenger » sérieux :

- administrable en une seule injection (observance garantie) du fait de la libération progressive de la pénicilline à partir du muscle (pénicilline retard),
- coût très bas,
- efficacité démontrée sur de grandes séries,

- même si les taux tréponémicides dans le LCR sont rarement atteints, l'évolution vers une neurosyphilis est exceptionnelle (le taux tréponémicide classique est probablement surestimé).

* les seuls inconvénients de la benzathine pénicilline G sont :

- la nécessité de faire une injection IM (douloureuse),
- le risque d'allergie (un accident létal pour 100 000 injections),
- les autres bêtalactamines sont sans intérêt, aucune n'étant administrable en dose unique,
- ni les pénicillines orales (risque d'interruption du traitement),
- ni les céphalosporines injectables (risque d'allergie croisée et injections multiples).

* l'érythromycine est peu efficace, passe mal la barrière méningée et placentaire

* des échecs fréquents ont été rapportés avec l'azithromycine

* les cyclines sont interdites chez la femme enceinte et passent mal la barrière méningée.

Recommandations thérapeutiques :

syphilis précoce

Benzathine pénicilline G : 1 injection IM de 2,4 Millions d'unités (ou 2 injections IM de 1,2 Millions d'unités) - dose unique (avec xylocaïne non adrénalinée 1 % 1 cc)

- garder le patient sous surveillance pendant 30 minutes
- avoir un matériel d'urgence prêt et en bon état

Cas particuliers

- ➔ Patient VIH + : même schéma
- ➔ Femme enceinte : même schéma + prévention de la réaction d'Herxheimer (paracétamol systématiquement voire prednisone : 1/2 mg/kg la veille et les 3 premiers jours du traitement en cas de syphilis secondaire profuse)
- ➔ Syphilis congénitale : pénicilline G 150 000 u/kg IV en 2 à 6 injections par jour pendant 10-14 jours + prévention de la réaction d'Herxheimer (paracétamol) ou (si PL normale) BPG 50 000 u/kg - dose unique IM
- ➔ Allergie aux bêta-lactamines :

Recommandations thérapeutiques :

syphilis précoce et allergie aux bêta-lactamines

doxycycline 100 mg x 2/jour per os pendant 14 jours

En cas d'impossibilité d'administrer des tétracyclines (allergie, grossesse), une désensibilisation à la pénicilline est nécessaire (il s'agit en fait d'une induction de tolérance limitée dans le temps).

L'utilisation de la doxycycline n'est pas validée par des études contrôlées en cas d'infection VIH mais plusieurs études rétrospectives de faible puissance semblent encourageantes.

- ➔ Signes neurologiques patents (syndrome méningé, paralysie d'un nerf crânien) auditifs ou ophtalmiques dans le cadre de la neurosyphilis précoce : faire une PL et traiter comme une neurosyphilis (voir chapitre)
En l'absence de ces signes : pas de PL y compris chez les patients VIH +
- ➔ Réaction d'Herxheimer : Elle est quasi constante dans la syphilis précoce, le plus souvent sans gravité (aggravation des manifestations cliniques, fièvre, céphalées, éruption), elle ne doit pas être confondue avec une allergie aux bêta-lactamines. Il faut prévenir le patient +++ et lui prescrire un antipyrétique (paracétamol).
Les deux situations à risque sont le petit enfant et la femme enceinte (voir plus haut).
Il s'agit d'une réaction du tout ou rien : il est inutile d'augmenter progressivement les doses (attitude délétère : risque de perdre le patient de vue).
- ➔ Traitement anticoagulant : la BPG est absolument interdite. Elle ne peut être injectée ni en intraveineux ni en sous-cutané. L'alternative est la doxycycline 100mg x2/jour per os pendant 14 jours.

Surveillance après traitement

Surveillance clinique

Le chancre et l'éruption secondaire disparaissent en 3-15 jours

Surveillance sérologique

Elle se fait sur le VDRL/RPR à 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à négativation. La négativation du VDRL/RPR est considérée comme le meilleur critère de guérison.

En principe, le titre du VDRL/RPR doit être divisé par 4 (2 dilutions) à 3-6 mois et le VDRL/RPR se négativer en un an (syphilis primaire) à deux ans (syphilis secondaire).

Dans la syphilis latente précoce, les schémas de décroissance sont non validés. En fait, 20 à 30 % des patients voient leur titre de VDRL/RPR décroître plus lentement et le VDRL/RPR peut rester indéfiniment positif. Chez le patient VIH +, la décroissance du VDRL/RPR est régulière. Quant au TPHA, il se négative rarement (sauf chez le patient VIH +) : le TPHA ne doit pas être utilisé pour surveiller une syphilis traitée.

En cas de réascension du VDRL/RPR d'un facteur ≥ 4 , il faut considérer qu'il s'agit d'une recontamination et retraiter par le même schéma.

En cas de syphilis multiples ou successives, l'interprétation des sérologies est difficile et la décroissance du VDRL/RPR plus lente et moins bien codifiée.

La répétition régulière des sérologies de la syphilis dans les populations à risque (ayant ou non eu une syphilis) est l'attitude la plus raisonnable.

Traitement des partenaires

En cas de contact sexuel avec une personne ayant la syphilis :

- La syphilis est certaine chez le sujet source : examiner le patient contact

Si contact > 6 semaines

Faire Sérologie de la syphilis

- si + : traiter
- si - : refaire à 3 mois

Si contact < 6 semaines

Traiter systématiquement le patient contact (une injection de benzathine pénicilline) - une sérologie de la syphilis sera bien sûr prélevée

- La syphilis est douteuse chez le sujet source : examiner le patient contact

faire sérologie de la syphilis

- si + : traiter
- si - : refaire à 3 mois

RÉFÉRENCES :

1. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraum MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 307-14
2. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraum M, Brady W, Radolf JD, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the syphilis and HIV-study. *Sex Transm Dis.* 2001 ; 28 : 158-65
3. Janier M, Chastang C, Spindler E, Strazzi S, Rabian C, Marcelli A et al. A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatology* 1999 ; 198 : 362-9
4. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the USA and Ireland. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 154-?
5. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic STD and HIV. *Sex Transm Dis* 2001 ; 28 : 579-97
6. Janier M, Caumes E. Syphilis. *Enc. Med. Chir.* 8 039 A 10, 2003
7. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 : 1581-93

DESENSIBILISATION ORALE A LA PENICILLINE

(d'après Stark et Sullivan J. Allergy and Clin. Immunol. 1987)

Consentement éclairé signé par le patient

SURVEILLANCE MEDICALE REGULIERE ++++

N° DOSE	Unités administrées	Voie d'administration	espacement entre les doses	Dose et concentration
1	100 ui	ORALE	15 minutes	1 ml (100 u/ml)
2	200 ui			2 ml
3	400 ui			4 ml
4	800 ui			8 ml
5	1600 ui			1.6 ml (1000 u/ml)
6	3200 ui			3.2 ml
7	6400 ui			6.4 ml
8	12800 ui			12.8 ml
9	25000 ui			2.5 ml (10000 u/ml)
10	50000 ui			5 ml
11	100000 ui			1 ml (100000 u/ml)
12	200000 ui			2 ml
13	400000 ui			4 ml
14				
15	200000 ui	SC	15 minutes	
16	400000 ui			
	800000 ui			
17	1000000 ui	IM	15 minutes	
18	Dose thérapeutique	IV	chronologie habituelle sans jamais espacer plus de 8 heures les doses délivrées	

Voie veineuse impérative -Chariot de réanimation à proximité adrénaline, corticoïde injectable, antihistaminique disponibles

Faire préparer par la pharmacie de l'hôpital les dilutions de pénicilline de 100000 ui/ml à 100 ui/ml à partir de la phénoxyéthylpénicilline (Oracilline suspension 1000000 ui/10ml)
Passer à la péni G (flacons à 1000000 ui) pour les injections