

SYPHILIS

Singh, Ameeta E., BMBS, M.Sc., FRCPC, Consultante médicale en maladies infectieuses,
Alberta Health and Wellness

Étiologie

- La syphilis est causée par *Treponema pallidum*, sous-espèce *pallidum*.
- *T. pallidum*, sous-espèce *pallidum*, cause la syphilis vénérienne, *T. pallidum*, sous-espèce *endemicum*, cause la syphilis endémique (bejel), *T. pallidum*, sous-espèce *pertenue*, cause le pian tandis que *T. carateum* cause la pinta.

Épidémiologie

- Parmi les trois infections transmises sexuellement (ITS) à déclaration obligatoire, la syphilis infectieuse (primaire, secondaire et latente précoce) est la moins fréquente¹.
- Après avoir atteint des taux de 0,4 à 0,6/100 000 entre 1994 et 2000, les taux de syphilis infectieuse ont augmenté en 2002 pour atteindre 1,5/100 000, alors que les données préliminaires de 2004 permettent de prévoir des taux de 3,9/100 000^{1,2}.
- Le taux de syphilis infectieuse est en hausse tant chez les hommes que chez les femmes, mais de manière plus marquée chez les hommes.
Ces dernières années, des flambées localisées de syphilis infectieuse ont été signalées dans plusieurs régions du monde^{3,4} de même qu'au Canada, notamment à Vancouver, dans le territoire du Yukon, à Calgary, à Edmonton, à Toronto, à Ottawa, à Montréal et à Halifax^{2,5-7}.
- La majorité des flambées provenait du milieu de la prostitution et de celui des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH), bien que certaines aient touché des hétérosexuels n'appartenant à aucune de ces catégories. Certaines flambées importantes chez les HARSAH ont été associées à la fréquentation de partenaires sexuels inconnus trouvés par le biais d'Internet⁸.
- La syphilis, comme les autres ITS, augmente le risque d'acquisition et de transmission du VIH.

Transmission

- Le mode primaire de transmission est le rapport sexuel vaginal, anal ou bucco-génital⁹.
- Le fait d'embrasser son ou sa partenaire, de partager des aiguilles ou du matériel d'injection, les transfusions sanguines et l'inoculation accidentelle font rarement partie des voies d'administration rapportées.
- Les stades primaire, secondaire et latent précoce de la syphilis sont considérés comme infectieux, le risque de transmission étant d'environ 60 % pour chaque partenaire¹⁰. La syphilis latente précoce est considérée comme infectieuse, car le risque de rechuter et de se retrouver au stade secondaire est de 25 %¹¹.



- La majorité des nourrissons atteints de syphilis congénitale est infectée *in utero*, mais il arrive que ceux-ci l'attrapent par contact avec une lésion génitale active au moment de l'accouchement; le risque de transmission est beaucoup plus élevé lorsque la mère présente une syphilis primaire, secondaire ou latente précoce qui n'a pas été traitée pendant la grossesse que si elle présente une syphilis latente tardive¹².

Prévention

- Il faut fournir au personnel chargé des soins aux nouveau-nés les résultats des tests réactifs de syphilis d'une mère enceinte et tout antécédent thérapeutique.

Manifestations

Tableau 1. Manifestations⁹

Stade	Manifestations cliniques	Période d'incubation
<i>Primaire</i>	Chancre, adénopathie régionale.	3 semaines (3 à 90 jours)
<i>Secondaire</i>	Éruption cutanée, fièvre, malaise, adénopathie, lésions muqueuses, condylomes plats, alopecie, méningite, céphalées, uvéite, rétinite.	2 à 12 semaines (2 semaines à 6 mois)
<i>Latent</i>	Asymptomatique	Précoce : < 1 an Tardive : ≥ 1 an
<i>Tertiaire</i>		
Syphilis cardio-vasculaire	Anévrisme aortique, régurgitation aortique, sténose ostiale de l'artère coronaire.	10 à 30 ans
Neurosyphilis	Peuvent être asymptomatiques à symptomatiques et comprendre des céphalées, des vertiges, des modifications de la personnalité, de la démence, de l'ataxie, la présence du signe d'Argyll Robertson.	< 2 ans à 20 ans
Gomme	Destruction des tissus d'un organe; les manifestations dépendent alors de l'organe touché.	1 à 46 ans (15 ans dans la plupart des cas)
<i>Congénital</i>		
Précoce	Infection fulminante disséminée, lésions mucocutanées, ostéochondrite, anémie, hépato-splénomégalie, neurosyphilis.	Survenue en < 2 ans
Tardif	Kératite interstitielle, adénopathie, hépato-splénomégalie, lésions osseuses, anémie, dents de Hutchinson, neurosyphilis.	Persistance > 2 ans après la naissance

Diagnostic

Facteurs de risque

Il faut envisager un diagnostic de syphilis dans les cas suivants :

- les personnes ayant eu des contacts avec des cas connus de syphilis;
- les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes;
- les personnes qui se prostituent;
- les personnes vivant dans la rue;
- les utilisateurs de drogues injectables;
- les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels;
- les personnes ayant des antécédents de syphilis;
- les personnes provenant d'un pays où la prévalence de la syphilis est élevée, ou celles ayant des rapports sexuels avec des personnes de ces pays. Notons que le dépistage de la syphilis (à l'aide d'un test non tréponémique) est systématiquement effectué pour tous les candidats à l'immigration au Canada âgés de plus de 15 ans;
- les partenaires sexuels des personnes susmentionnées.

Signes et symptômes

- Antécédents courants ou antérieurs de lésions ou d'éruption cutanée (voir la section *Manifestations* à la page précédente).
- Un pourcentage élevé de personnes ne se souviennent pas avoir eu un chancre primaire⁹.
- Les signes et symptômes peuvent être différents en présence d'une co-infection au VIH¹³.

Considérations spéciales dans le cas des femmes enceintes

- Étant donné la résurgence de la syphilis au Canada, il est primordial pour toutes les femmes enceintes de passer des tests de dépistage, lesquels font partie des soins de routine dans la plupart des régions.
- Idéalement, les tests de dépistage devraient avoir lieu pendant le premier trimestre de la grossesse et être refaits ultérieurement pendant la grossesse chez les femmes présentant un risque élevé d'attraper la syphilis (voir la section *Facteurs de risque* à la page précédente).

Diagnostic biologique

- L'interprétation des tests sérologiques de la syphilis doit se faire en consultation avec un collègue expérimenté dans ce domaine (voir Tableau 2).
- Il faut essayer à tout prix d'obtenir des renseignements ou de la documentation sur tout antécédent de traitement de la syphilis et sur tout résultat sérologique antérieur afin d'éviter un nouveau traitement inutile.



Tableau 2. Guide d'interprétation des tests sérologiques de la syphilis

Résultats des tests sanguins ou sériques			Affection la plus probable
Test non tréponémique : RPR/VDRL	Test tréponémique : TP-PA	Test tréponémique : FTA-ABS	
NR	NR	R	Syphilis primaire avec antécédents/résultats cliniques compatibles
R <i>(les dilutions peuvent varier)</i>	R	R	Syphilis infectieuse (primaire, secondaire, latente précoce), surtout si le titre est > 1:8 OU Syphilis traitée depuis longtemps (surtout si le titre est < 1:8) OU Suivi de la syphilis traitée OU Chez les personnes provenant de régions endémiques : pian (p. ex., Caraïbes), pinta (p. ex., Amérique centrale) ou bejel
NR	R	R	Syphilis généralement traitée OU Latente tardive de durée inconnue en l'absence d'antécédents d'un traitement confirmé OU Chez les personnes provenant de régions endémiques : pian (p. ex., Caraïbes), pinta (p. ex., Amérique centrale) ou bejel OU Infection précoce (syphilis primaire)
R	NR	NR	Faux positif biologique* <i>(répéter 3 à 4 semaines plus tard)</i>

FTA-ABS = anticorps anti-tréponémique fluorescent absorbé

NR = non réactif

R = réactif

RPR = test rapide de la réagine plasmatique

TP-PA = test d'agglutination de *Treponema pallidum*

VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*

*Parmi les causes suscitant des faux positifs lors des tests sérologiques de la syphilis, notons certaines collagénoses avec manifestations vasculaires, la grossesse, l'utilisation de drogues injectables, etc.

Prélèvement d'échantillons

- Microscopie sur fond sombre, immunofluorescence directe/indirecte ou PCR (Pour obtenir de plus amples renseignements sur les tests offerts, veuillez communiquer avec votre laboratoire local). Pour visualiser *T. pallidum* prélevé sur des chancres de syphilis primaire et sur certaines lésions de syphilis secondaire (p. ex., condylomes plats).
- La microscopie sur fond sombre et l'immunofluorescence directe ou indirecte (IFD/IFI) ne sont pas fiables pour les lésions orales/rectales, car des tréponèmes non pathogènes peuvent être présents dans ces sièges.
- La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) n'est offerte que par certains laboratoires spécialisés, parmi lesquels le Laboratoire national de microbiologie.

Sérologie

- Les tests de dépistage de la syphilis comprenaient généralement des tests non tréponémiques (TNT), comme le test rapide de la réagine plasmatique (RPR), suivis de tests tréponémiques de confirmation si le TNT est positif. Cependant, le TNT risque d'être négatif chez les patients susceptibles d'avoir une syphilis primaire ou latente précoce. C'est pourquoi il convient alors d'ajouter un test tréponémique au test initial ou, dans le cas d'une syphilis primaire, de refaire le TNT deux à quatre semaines plus tard. Dans les régions connaissant des flambées de syphilis, il pourrait convenir de commencer par faire des tests de dépistage non tréponémiques et tréponémiques.
- L'ajout de tests tréponémiques basés sur des IgG/IgM, par exemple le dosage immunoenzymatique (EIA), serait une méthode plus efficace de dépistage de la syphilis.
- Les tests non tréponémiques comprennent le RPR, le VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) et le test sérologique non chauffé au rouge de toluidine (TRUST).
- Les titres d'anticorps non tréponémiques sont généralement corrélés avec l'activité de la maladie et servent à surveiller la réponse au traitement et la réinfection.
- Les tests tréponémiques comprennent le test d'agglutination de *Treponema pallidum* (TP-PA), le test d'immunofluorescence absorbée (FTA-Abs) et l'EIA pour détecter les IgG et (ou) les IgM.
- Les tests tréponémiques continuent généralement d'être réactifs pendant le reste de la vie des patients, quel que soit le traitement, mais de 15 à 20 % de ceux-ci présentent une séroconversion s'ils sont traités pendant le stade primaire de la maladie.

Liquide céphalo-rachidien

- Les critères pour l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont les suivants :
 - présence de symptômes ou signes neurologiques ou ophtalmiques;
 - syphilis congénitale;
 - patients déjà traités mais ne présentant pas de réponse sérologique adéquate au traitement;
 - syphilis tertiaire¹⁴;
 - les patients porteurs du VIH et présentant des signes ou symptômes neurologiques, une syphilis latente tardive, un RPR \geq 1:32 dilutions, des taux de CD4 < 350 cellules/ μ l ou une syphilis traitée accompagnée d'une baisse sous-optimale des titres VDRL/RPR. Certains experts recommandent un examen du LCR dans tous les cas¹⁵;



- certains experts recommandent l'examen du LCR chez tous les patients dont le RPR est $\geq 1:32$ dilutions¹⁵.
- L'examen du LCR doit comprendre la numération cellulaire et la formule leucocytaire, le taux de protéines, le VDRL et (ou) le FTA-ABS.
- Le LCR-VDRL est très spécifique mais pas sensible.
- Le FTA-ABS dans le LCR est très sensible mais non spécifique à la neurosyphilis; un test FTA-ABS négatif dans le LCR permet d'exclure un diagnostic de neurosyphilis^{14,16-18}.
- Le diagnostic de la neurosyphilis est généralement posé en présence d'une association de résultats sérologiques réactifs, d'anomalies de la numération cellulaire ou de taux de protéines dans le LCR, ou en cas de VDRL réactif dans le LCR en présence ou non de manifestations cliniques.

Prise en charge

Syphilis primaire et secondaire

- Il faut essayer de faire des prélèvements sur des lésions primaires ou secondaires pour les analyser en microscopie sur fond sombre et (ou) par IFD/IFI pour déceler *T. pallidum*.
- Il faut également tester les ulcères pour essayer de déceler le virus *herpes simplex* et (ou) le chancre mou (si cela convient sur le plan épidémiologique) et (ou) le lymphogranulome vénérien (si cela convient sur le plan épidémiologique).
- Les tests sérologiques doivent inclure des tests tréponémiques et non tréponémiques. Notons que ces deux types de tests peuvent se révéler négatifs en cas de syphilis primaire précoce. Il faut donc refaire les tests sérologiques deux à quatre semaines après, si on obtient des résultats négatifs en microscopie sur fond sombre ou en IFD/IFI et (ou) si aucun traitement n'a été administré. Si le suivi ne peut être garanti, il conviendrait d'administrer un traitement en présumant qu'il s'agit de syphilis primaire.

Syphilis latente

- Sérologie : tests tréponémiques et non tréponémiques; notons qu'un test non tréponémique négatif ne permet pas d'exclure un diagnostic de syphilis latente.
- Tous les patients doivent passer un examen physique, y compris un examen neurologique, afin de vérifier la présence de signes de syphilis tertiaire. Il conviendrait d'administrer une radiographie thoracique pour vérifier la présence de syphilis cardiovasculaire (p. ex., anévrisme de l'aorte ascendante).
- Une ponction lombaire serait appropriée (voir la section *Liquide céphalo-rachidien* à la page précédente).
- Traiter en fonction du stade de la syphilis.

Syphilis tertiaire

- Sérologie : tests tréponémiques et non tréponémiques; notons qu'un test non tréponémique négatif ne permet pas d'exclure un diagnostic de syphilis tertiaire.
- Tous les patients chez qui on soupçonne la présence d'une syphilis tertiaire devraient passer un examen du LCR.
 - Si l'examen du LCR n'est pas compatible avec une infection du système nerveux central (SNC), traiter l'infection comme s'il s'agissait d'une syphilis latente tardive.

- Si l'examen du LCR est compatible avec une infection du SNC, traiter l'infection comme s'il s'agissait de la neurosyphilis.

Syphilis congénitale

- Obtenir des échantillons veineux de la mère et du bébé (noter que le sang ombilical ne convient pas) pour les soumettre à des tests sérologiques (tests tréponémiques et non tréponémiques).
 - L'interprétation de la présence d'anticorps réactifs chez le nouveau-né doit être faite en prenant en considération les antécédents de la mère, y compris le stade de la syphilis, les antécédents thérapeutiques et les résultats des tests sérologiques de la syphilis.
- Des prélèvements de placenta, d'écoulements nasaux du nouveau-né ou de lésions cutanées peuvent être analysés en microscopie sur fond sombre ou par IFD/IFI pour déceler *T. pallidum*.
- L'examen du LCR doit être effectué pour tout nourrisson chez qui on soupçonne la présence d'une syphilis congénitale.
- Il faut effectuer des radiographies des os longs.

Traitement

- Bien que les schémas thérapeutiques à base d'injections intramusculaires quotidiennes de pénicilline-procaïne pendant 10 à 14 jours soient aussi efficaces que les schémas à base de benzathine-pénicilline G, cette dernière est préférée en raison de la meilleure observance thérapeutique et du nombre inférieur d'administrations.
- La benzathine-pénicilline G est offerte au Canada par les services provinciaux/territoriaux sur les maladies transmises sexuellement, lesquels se procurent le médicament par l'intermédiaire de sociétés pharmaceutiques à l'extérieur du Canada dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada, puisque ce médicament n'est plus disponible sur le marché canadien.

Tableau 3. Traitement

(Voir Tableau 3.1 ci-dessous pour connaître les indicateurs du niveau et de la qualité des données à l'appui)

Stade	Traitement de choix	Autre traitement pour les patients allergiques à la pénicilline
Tous les adultes sauf les femmes enceintes <ul style="list-style-type: none"> • Primaire • Secondaire • Latente précoce (durée < 1 an) 	Benzathine-pénicilline G à 2,4 millions d'unités par voie i.m. en dose unique* ¹⁹⁻²² <i>[A-II; A-III pour les patients porteurs du VIH]</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline, 100 mg, par voie orale, 2 f.p.j., pendant 14 jours^{23,24} [B-II] Autres agents (à utiliser dans des circonstances exceptionnelles)[†] <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone, 1 g, i.v. ou i.m., chaque jour pendant 10 jours^{25,26} [B-II]
Femmes enceintes <ul style="list-style-type: none"> • Primaire • Secondaire[‡] • Latente précoce (durée < 1 an) 	Benzathine-pénicilline G à 2,4 millions d'unités par voie i.m. en dose unique* ²⁷ [A-II]	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe pas d'autre option satisfaisante substitutive à la pénicilline pour le traitement de la syphilis pendant la grossesse; il n'existe pas assez de données pour recommander la ceftriaxone pendant la grossesse.



		<ul style="list-style-type: none"> • Envisager sérieusement une désensibilisation à la pénicilline, suivie d'un traitement par ce médicament [A-III].
<p>Tous les adultes sauf les femmes enceintes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syphilis latente tardive • Syphilis latente de durée inconnue • Syphilis cardio-vasculaire et autre syphilis tertiaire ne touchant pas le système nerveux central 	<p>Benzathine-pénicilline G à 2,4 millions d'unités par voie i.m., une fois par semaine, 3 doses^{28,29} [A-II]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager une désensibilisation à la pénicilline. • Doxycycline, 100 mg, par voie orale, 2 f.p.j., pendant 28 jours²⁴ [B-II] <p>Autres agents (à utiliser dans des circonstances exceptionnelles)[†]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone, 1 g, i.v. ou i.m., chaque jour pendant 10 jours³⁰ [C-III]
<p>Femmes enceintes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syphilis latente tardive • Syphilis latente de durée inconnue • Syphilis cardio-vasculaire et autre syphilis tertiaire ne touchant pas le système nerveux central 	<p>Benzathine-pénicilline G à 2,4 millions d'unités par voie i.m., une fois par semaine, 3 doses³¹ [A-II]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe pas d'autre option satisfaisante substitutive à la pénicilline pour le traitement de la syphilis pendant la grossesse; il n'existe pas assez de données pour recommander la ceftriaxone pendant la grossesse. • Envisager sérieusement une désensibilisation à la pénicilline suivie d'un traitement par ce médicament [A-III].
<p>Tous les adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurosyphilis 	<p>Pénicilline G, 3 à 4 millions d'unités par voie i.v. toutes les 4 heures (16 à 24 millions d'unités/jour) pendant 10 à 14 jours²⁹ [A-II]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager sérieusement une désensibilisation à la pénicilline, suivie d'un traitement par ce médicament. • Ceftriaxone, 2 g, i.v. ou i.m., chaque jour pendant 10 à 14 jours^{29,32,33} [B-II]
<p>Syphilis congénitale³⁴</p>	<p><i>Précoce (< 1 mois)</i> Pénicilline G cristalline, 50 000 unités/kg par voie i.v. toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie du nouveau-né et toutes les 8 heures par la suite, pendant 10 jours en tout [A-II]</p>	
	<p><i>Tardive (≥ 1 mois)</i> Benzathine-pénicilline G, 50 000 unités/kg, par voie i.v., toutes les 6 heures, pendant 10 à 14 jours [A-II]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En l'absence de lésion neurologique et d'examen normal du LCR : Benzathine-pénicilline G, 50 000 unités/kg, par voie i.m. (maximum de 2,4 millions d'unités), une fois par semaine, pendant 3 semaines consécutives [B-II] • Il n'existe pas de données qui permettraient de recommander des substitutions de la pénicilline en cas d'allergie à cet antibiotique.
<p>Traitement épidémiologique des partenaires sexuels datant des 30 jours précédant la syphilis primaire, secondaire et latente précoce^{†35}</p>	<p>Benzathine-pénicilline G à 2,4 millions d'unités par voie i.m. en dose unique [B-II]</p>	<p>Voir les commentaires ci-dessous au sujet de l'azithromycine</p>

*Certains experts recommandent 3 doses hebdomadaires (total de 7,2 millions d'unités) de benzathine-pénicilline G pour les personnes porteuses du VIH.

†Les données sur l'efficacité appuyant l'emploi de ces agents sont limitées; il faut donc les utiliser dans des circonstances exceptionnelles et lorsque le suivi étroit du patient est garanti.

‡La syphilis secondaire en fin de grossesse (> 20 semaines de gestation) devrait être traitée par deux doses de benzathine-pénicilline G à raison de 2,4 millions d'unités administrées à une semaine d'intervalle (voir la note sous la section *Grossesse*, ci-après).

§Si le partenaire sexuel n'est pas fiable ou qu'il ne peut pas être testé, il faut alors sérieusement envisager un traitement épidémiologique.

|| **Azithromycine**

À la lumière des rapports récents faisant état d'échecs de l'azithromycine dans le traitement de la syphilis précoce³⁶ et du développement rapide d'une résistance de *T. pallidum*^{37, 38} à l'azithromycine, cet antibiotique ne doit pas être systématiquement envisagé comme traitement de la syphilis précoce ou en incubation, à moins de pouvoir assurer un suivi de près approprié, et ce, uniquement dans les régions où les niveaux de résistance génotypique de *T. pallidum* à l'azithromycine sont bas ou nuls. Notons toutefois que pour le moment, nous disposons de très peu de données sur la prévalence de la résistance de *T. pallidum* à l'azithromycine au Canada, laquelle était de 1 sur 47 échantillons résistants entre 2000 et 2003, comparativement à 4 sur 12 entre 2004 et 2005, chez les HARSAH de Vancouver.³⁸

Tableau 3.1. Indicateurs du niveau et de la qualité des données à l'appui

Niveau	Description
A	Preuves convaincantes (les bienfaits sont considérablement supérieurs aux risques) à l'appui de la recommandation
B	Preuves assez convaincantes (les bienfaits sont supérieurs aux risques) à l'appui de la recommandation
C	Preuves assez convaincantes, mais trop limitées pour justifier une recommandation générale
D	Preuves assez convaincantes que la recommandation est inefficace (ou les effets nuisibles dépassent les bienfaits)
E	Preuves insuffisantes (insuffisance de preuves, preuves de mauvaise qualité, preuves contradictoires)
Qualité	
I	Preuves provenant de ≥ 1 essai contrôlé et randomisé
II	Preuves provenant de ≥ 1 essai clinique non randomisé (cohorte, cas-témoin, séries chronologiques, résultats spectaculaires dans les expériences non contrôlées)
III	Opinion des experts

Désensibilisation à la pénicilline

- Un test cutané à l'aide des déterminants majeurs et mineurs permet d'identifier clairement les personnes présentant un risque de réaction allergique à la pénicilline.
- Les patients dont le test cutané est positif pour l'un des déterminants de la pénicilline peuvent être désensibilisés.
- La désensibilisation orale est préférable à la désensibilisation i.v., car elle est sécuritaire et moins coûteuse.
- La désensibilisation doit se faire à l'hôpital, car des réactions allergiques graves, mais rares, peuvent survenir. L'intervention prend généralement quatre heures, après quoi on peut administrer au patient la première dose de pénicilline. Après l'administration de la dose, le patient doit rester sous observation pendant au moins une heure.



Tableau 4. Protocole de désensibilisation orale pour les patients dont le test cutané est positif³⁹

Nombre de doses de pénicilline V en suspension*	Quantité [†] d'unités/ml	Volume administré (ml)	Unités	Dose cumulative (unités)
1	1 000	0,1	100	100
2	1 000	0,2	200	300
3	1 000	0,4	400	700
4	1 000	0,8	800	1 500
5	1 000	1,6	1 600	3 100
6	1 000	3,2	3 200	6 300
7	1 000	6,4	6 400	12 700
8	10 000	1,2	12 000	24 700
9	10 000	2,4	24 000	48 700
10	10 000	4,8	48 000	96 700
11	80 000	1,0	80 000	176 700
12	80 000	2,0	160 000	336 700
13	80 000	4,0	320 000	656 700
14	80 000	8,0	640 000	1 296 700

*Intervalle entre les doses, 15 minutes; délai, 3 heures et 45 minutes; dose cumulative, 1,3 million d'unités.

†La quantité spécifique de médicament est diluée dans environ 30 ml d'eau puis administrée par voie orale.

Considérations en cas d'autres ITS

- Tous les patients dont les tests sérologiques de la syphilis sont réactifs devraient passer des tests de dépistage du VIH, car cette infection virale influence le traitement et le suivi du patient.
- Il faut procéder à des tests de dépistage d'autres ITS, notamment *Chlamydia* et la gonorrhée.
- Il faut également tester les ulcères génitaux pour essayer de déceler le virus *herpes simplex* et (ou) le chancre mou et (ou) le lymphogranulome vénérien, selon le risque épidémiologique.
- Une immunisation contre l'hépatite B et (ou) A pourrait être indiquée à moins que le patient ne soit déjà immunisé.

Déclaration des cas et notification des partenaires

- La syphilis infectieuse (primaire, secondaire et latente précoce) est une infection à déclaration obligatoire à l'Agence de santé publique du Canada dans toutes les provinces et territoires.
- La syphilis non infectieuse (latente tardive, cardiovasculaire et la neurosyphilis) pourrait être à déclaration obligatoire à l'échelle provinciale/territoriale, mais elle ne l'est pas à l'Agence de santé publique du Canada.
- Tous les partenaires sexuels ou toute personne avec laquelle le patient a eu un contact périnatal pendant les périodes suivantes doivent être retrouvés, testés et traités si les tests sérologiques sont réactifs.



Tableau 5. Notification des partenaires

Stade de la syphilis	Période
Syphilis primaire	Trois mois avant l'apparition des symptômes
Syphilis secondaire	Six mois avant l'apparition des symptômes
Syphilis latente précoce	Un an avant le diagnostic
Syphilis latente tardive	Examiner l'époux(se) ou les autres partenaires de longue date et les enfants, selon le cas.
Syphilis congénitale	Examiner la mère et son(ses) partenaire(s) sexuel(s).
Stade indéterminé	Consulter un collègue expérimenté dans la prise en charge de la syphilis.

Suivi

- En l'absence de test confirmant l'efficacité du traitement, il faut procéder à des TNT jusqu'à ce que ces derniers soient séronégatifs ou que les titres soient bas et stables (p. ex., dilutions de 1:4)⁴⁰.
- Voir le Tableau 6 pour connaître le calendrier de suivi des TNT.
- Voir le Tableau 7 pour connaître les réponses sérologiques appropriées (dans le cas des TNT, p. ex., RPR)⁴¹.

Tableau 6. Suivi des TNT

Syphilis primaire, secondaire, latente précoce	1, 3, 6, 12 mois après le traitement
Syphilis latente tardive, tertiaire	12 et 24 mois après le traitement
Neurosyphilis	6, 12 et 24 mois après le traitement
Infection au VIH (quel que soit le stade)	1, 3, 6, 12 et 24 mois après le traitement, et une fois par an par la suite
Les bébés dont la mère a passé un test sérologique réactif pour la syphilis*	3 et 6 mois après la naissance; refaire les tests non tréponémiques et tréponémiques à 12 et à 18 mois si les tests sont encore réactifs à 6 mois.
Syphilis congénitale*	0, 3, 6, 12 mois après la naissance

*Les titres des TNT devraient baisser vers l'âge de trois mois et être non réactifs vers l'âge de six mois si le nourrisson n'est pas infecté. Si les titres sont stables ou augmentent après l'âge de 6 à 12 mois, il faut examiner l'enfant (et même effectuer un examen du LCR) et lui administrer le traitement pour une syphilis congénitale. Les anticorps anti-tréponémiques transférés passivement à un nourrisson peuvent être présents jusqu'à l'âge de 15 mois; tout test tréponémique réactif après 18 mois confirme un diagnostic de syphilis congénitale.

Tableau 7. Résultats satisfaisants au contrôle sérologique

Syphilis primaire	Baisse de 2 dilutions* après 6 mois; baisse de 3 dilutions après 12 mois; baisse de 4 dilutions après 24 mois
Syphilis secondaire	Baisse de 3 dilutions après 6 mois et de 4 dilutions après 12 mois
Syphilis latente précoce	Baisse de 2 dilutions après 12 mois

*Baisse de 2 dilutions = baisse de 4 fois (p. ex., passage de dilutions de 1:32 à des dilutions de 1:8)



- Notons que les TNT peuvent devenir non réactifs après le traitement ou maintenir des titres constamment bas; il n'est pas nécessaire de refaire les tests si les TNT initiaux ou du suivi deviennent non réactifs, sauf chez les personnes porteuses du VIH.
- L'augmentation des titres de TNT après un traitement peut indiquer l'échec du traitement ou une réinfection. Si on soupçonne un échec du traitement, il convient de procéder à d'autres analyses, y compris un examen du LCR.
- Les patients présentant une neurosyphilis et des examens anormaux du LCR devraient subir une ponction lombaire tous les six mois après la fin du traitement et ce, jusqu'à ce que les paramètres du LCR se normalisent. La pléocytose du LCR est généralement la première indication d'une amélioration et devrait survenir dans les six mois environ⁴². En cas de hausse des taux de protéines, ces derniers commencent à diminuer pendant les six premiers mois, mais ils peuvent prendre jusqu'à deux ans avant de se normaliser⁴³. Le taux de protéines dans le LCR peut diminuer plus lentement chez les patients présentant des anomalies neurologiques que chez ceux n'en présentant pas⁴⁴. S'il était initialement élevé, le titre VDRL dans le LCR devrait baisser (de quatre fois en une année), mais il faut parfois attendre plusieurs années avant qu'il ne devienne négatif⁴². Tout titre VDRL bas et persistant dans le LCR après un traitement pourrait justifier un nouveau traitement, mais en présence d'une pléocytose et d'une augmentation des taux de protéines dans le LCR et de l'absence d'augmentation du titre sérique VDRL, il est peu probable qu'un autre traitement soit bénéfique⁴⁵. Tous les paramètres biochimiques du LCR se normalisent plus lentement chez les patients co-infectés par le VIH⁴⁴. Il faut envisager l'éventualité d'un échec thérapeutique en cas d'évolution clinique de l'affection, d'une augmentation d'au moins deux dilutions des titres RPR/VDRL ou si la pléocytose ne se produit pas dans le LCR; il convient de discuter avec des collègues expérimentés dans ce domaine des options thérapeutiques à la disposition des patients ayant subi un échec thérapeutique.

Considérations particulières

Infection au VIH

- Les personnes co-infectées par le VIH pourraient nécessiter un traitement de plus longue durée, ainsi qu'un suivi plus étroit et plus durable.

*Grossesse*⁴⁶

- Toutes les femmes ayant reçu un nouveau diagnostic de syphilis pendant la grossesse devraient être traitées en fonction du stade de leur infection, sauf s'il s'agit d'une syphilis secondaire en fin de grossesse. En effet, dans 14 % de ces cas, il y aura décès du fœtus ou accouchement d'un nourrisson présentant des signes cliniques de syphilis congénitale malgré l'administration du schéma thérapeutique recommandé à base de pénicilline⁴⁷⁻⁴⁹. Ces cas devraient donc être traités par deux doses de benzathine-pénicilline G à raison de 2,4 millions d'unités à une semaine d'intervalle, même si l'efficacité de ce traitement à prévenir la syphilis fœtale n'est pas connue⁴⁶.
- Il n'est pas nécessaire de réadministrer un traitement pendant la grossesse à moins que des signes cliniques ou sérologiques d'une nouvelle infection ne soient présents (augmentation de quatre fois du titre d'un test non tréponémique) ou que la patiente n'ait des antécédents récents de rapports sexuels avec un sujet présentant une syphilis précoce.

- L'érythromycine est l'agent le moins efficace pour le traitement de la syphilis car elle ne pénètre pas dans le LCR ou la barrière placentaire; elle n'est donc pas recommandée pendant la grossesse^{50, 51}.
- Si la mère en est à plus de 20 semaines de gestation, il faut effectuer une échographie et la faire traiter par un obstétricien/spécialiste en médecine fœtale; si on remarque des anomalies fœtales, il faut hospitaliser la mère pour lui administrer un traitement et suivre l'évolution du fœtus⁵².
- Tous les bébés doivent être examinés par un pédiatre au moment de l'accouchement; si un traitement sans pénicilline a été administré à la mère, il faut envisager d'administrer au bébé un traitement empirique de la syphilis congénitale.

*Syphilis congénitale*⁵³

- Les nourrissons infectés sont souvent asymptomatiques à la naissance et pourraient être séronégatifs si l'infection maternelle est survenue en fin de grossesse.
- Il faut traiter les nourrissons à la naissance...
 - s'ils sont symptomatiques;
 - si leur titre de TNT est de 4 fois (2 dilutions) supérieur à celui de la mère;
 - si le traitement de la mère n'était pas adéquat, ne contenait pas de pénicilline, est inconnu ou a eu lieu pendant le dernier mois de sa grossesse, ou encore si la réponse sérologique de la mère au traitement est inadéquate;
 - si le suivi adéquat du nourrisson ne peut pas être garanti.

*Réaction de Herxheimer*⁵⁴

- Il faut informer les patients de cette réaction éventuelle au traitement, surtout lorsqu'ils prennent de la pénicilline.
- Affection fébrile aiguë accompagnée de céphalées, de myalgies, de frissons et de tremblements survenant généralement dans les 8 à 12 heures et se résorbant dans les 24 heures.
- Elle est fréquente dans les cas de syphilis précoce, mais généralement pas cliniquement significative sauf en cas de lésions neurologiques ou ophtalmiques, ou de grossesse car elle peut causer une souffrance fœtale et un travail prématuré.
- Il ne s'agit pas d'une allergie médicamenteuse.
- Elle peut être traitée par des antipyrétiques.
- Les stéroïdes peuvent être indiqués pour la prise en charge de réactions graves, mais il faut les administrer en consultation avec un collègue expérimenté dans ce domaine.



Références

1. Agence de santé publique du Canada. Comparaison des cas rapportés¹ et des taux d'ITS² à déclaration obligatoire du 1^{er} janvier au 30 juin 2004 et du 1^{er} janvier au 30 juin 2003. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/stdcases-casmts/index_f.html. Consulté le 14 juillet 2005.
2. Agence de santé publique du Canada. Cas et taux² signalés de syphilis infectieuses¹ au Canada selon la province/territoire et le sexe, 1993-2002^{3,4}. Consulté à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/stddata_pre06_04/tab3-2_f.html. Consulté le 14 juillet 2005.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2003 Supplement. Syphilis Surveillance Report, December 2004*. Atlanta (Géorgie) : Centers for Disease Control and Prevention; 2004. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/std/Syphilis2003/SyphSurvSupp2003.pdf>. Consulté le 14 juillet 2005.
4. Righarts AA, Simms I, Wallace L, Solomou M, Fenton KA. Syphilis surveillance and epidemiology in the United Kingdom. *Eurosurveillance Monthly* 2004;9:15–16.
5. Sarwal S, Shahin R, Ackery JA, Wong T. Infectious syphilis in MSM, 2002: outbreak investigation. Article présenté dans le cadre de la réunion annuelle de la International Society for STD Research; juillet 2003; Ottawa (Ontario). Résumé n° 0686.
6. Shahin R, Sarwal S, Ackery JA, Wong T. Infectious syphilis in MSM, 2002: public health interventions. Article présenté dans le cadre de la réunion annuelle de la International Society for STD Research; juillet 2003; Ottawa(Ontario). Résumé n° 0685.
7. *Alberta Health and Wellness*. Notifiable Diseases. Disponible à l'adresse : <http://www.health.gov.ab.ca/regions/require/list.htm>. Consulté le 18 juillet 2005.
8. Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L, Zolt I, Katz MH. Tracing a syphilis outbreak through cyberspace. *JAMA* 2000;284:447–449.
9. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187–209.
10. Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, Cates W Jr, Anderson RM. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis* 1997;24:185–200.
11. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis: an epidemiologic investigation of the natural course of syphilis infection based upon a study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol* 1955;35(suppl 34):1–368.
12. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18:183–189.
13. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001;28:448–454.
14. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 2003;290:1510–1514.
15. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, *et al.* Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369–376.
16. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* 1972;219:726–729.
17. Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol* 1990;27:211–212.



18. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW 3rd, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* 1995;52:68–72.
19. Smith C, Kamp M, Olansky S, Price EV. Benzathine penicillin G in the treatment of syphilis. *Bull World Health Organ* 1956;15:1087–1096.
20. Elliot WC. Treatment of primary syphilis. *J Am Vener Dis Assoc* 1976;3:128–135.
21. Idsoe O, Guthrie T, Wilcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull World Health Organ* 1972;47:1–68.
22. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, *et al.* A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307–314.
23. Harshan V, Jayakumar W. Doxycycline in early syphilis: a long term follow up. *Indian J Dermatol* 1982;27:119–124.
24. Onoda Y. Therapeutic effect of oral doxycycline on syphilis. *Br J Vener Dis* 1979;55:110–115.
25. Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Moskowitz BL, Lukehart SA, Handfield HH. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and CSF IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13(suppl 3):185–188.
26. Moorthy TT, Lee CT, Lim KB, Tan T. Ceftriaxone for treatment of primary syphilis in men: a preliminary study. *Sex Transm Dis* 1987;14:116–119.
27. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:5–8.
28. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995;20(suppl 1): S23–38.
29. Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of syphilis, 1998: nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 1999;29(suppl 1):S21–28.
30. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from emerging infections network. *Clin Infect Dis* 1999;29:1337–1338.
31. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Library* 2002;3.
32. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;93:481–488.
33. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, *et al.* A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30:540–544.
34. Chang SN, Chung KY, Lee MG, Lee JB. Seroconversion of the serological tests in the newborns to treated syphilitic mothers. *Genitourin Med* 1995;71:68–70.
35. Hook EW 3rd, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med* 1999;131:434–437.
36. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, *et al.* Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004;351:154–158.
37. Klausner JD, Mitchel SJ, Lukehart SA, Gordones C, Engelman J, G.I.S.P. CDC. Rapid and large increase in azithromycin resistance in syphilis whilst steady low azithromycin resistance in gonorrhoea 2000-2004. Abstract TO-203, ISSTD, Amsterdam, the Netherlands, July 10-13, 2005.
38. Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis (editorial). *New Engl J Med* 2005;353:1291-1293.



39. Wendel GD Jr, Stark RJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312:1229–1232.
40. Lukehart SA. Serologic testing after therapy for syphilis; is there a test for cure? *Ann Intern Med* 1991;114:1057–1058.
41. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005–1009.
42. Dattner B, Thomas EW, De Mello L. Criteria for the management of neurosyphilis. *Am J Med* 1951;10:463–467.
43. Flores JL. Syphilis. A tale of twisted treponemes. *West J Med* 1995;163:552–559.
44. Marra CM, Longstreith WT Jr, Maxwell CL, Lukehart SA. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis. Influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1996;23:184–189.
45. Jordan KG. Modern neurosyphilis—a critical analysis. *West J Med* 1988;149:47–57.
46. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000;76:73–79.
47. McFarlin B, Bottoms SF, Dock BS, Isada NB. Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:535–540.
48. Mascola L, Pelosi R, Alexander CE. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:945–947.
49. Conover CS, Rend CA, Miller GB Jr, Schmid GP. Congenital syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC guidelines. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:134–137.
50. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL. The placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1955;69:174–177.
51. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973;288:1219–1221.
52. Wendel GD Jr, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;35(suppl 2):S200–209.
53. Sanchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24:71–90.
54. Brown ST. Adverse reactions in syphilis therapy. *J Am Vener Dis Assoc* 1976;3:172–176.