



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



CLINIQUE

Diagnostic sérologique de la syphilis

Serological diagnosis of syphilis

D. Farhi^a, N. Dupin^{a,b,*}

^a Service de dermatologie et de vénéréologie, pavillon Tarnier, hôpital Cochin, AP-HP, 89, rue d'Assas, 75006 Paris, France

^b Section MST/sida de la Société française de dermatologie, France

Disponible sur Internet le 10 avril 2008

Introduction

La Haute Autorité de santé a publié en mai 2007 des recommandations concernant le dépistage de la syphilis en France [1]. L'objectif de cette mise au point est d'aborder les techniques et les indications de ce dépistage.

En raison de la similarité de leur traitement, de leur degré de contagiosité et de leur risque neurologique, les différents stades de la syphilis sont réunis en deux groupes (Tableau 1) :

- syphilis précoce ou récente, de moins d'un an d'évolution (forte contagiosité et faible risque de séquelles neurologiques) : ce terme regroupe les syphilis primaire, secondaire et latente de moins d'un an ;
- syphilis tardive, de plus d'un an d'évolution (faible contagiosité et fort risque de séquelles neurologiques) : ce terme regroupe les syphilis latente de plus d'un an et tertiaire. Lorsque l'ancienneté d'une syphilis latente est inconnue (en l'absence de sérologies antérieures), la prise en charge doit être celle d'une syphilis tardive.

L'infection par *Treponema pallidum* induit chez le malade une réponse immunitaire, à la fois cellulaire et humorale. La contribution respective de chacun des types de réponse immunitaire dans la guérison spontanée de certaines manifestations de la syphilis – telles que le chancre,

par exemple – n'est pas clairement définie. Par ailleurs, la persistance d'anticorps antitreponémiques ne confère pas d'immunité et les réinfections sont possibles.

Place des sérologies dans le diagnostic de la syphilis en France

Treponema pallidum est une bactérie non cultivable, d'où l'importance des techniques sérologiques qui ne permettent qu'un diagnostic indirect.

Le seul examen direct est l'examen au microscope à fond noir de prélèvements cutanés ou muqueux. L'examen direct n'est contributif qu'en cas de lésions extrabuccales, en raison de la présence de tréponèmes commensaux dans la cavité buccale. En pratique, il n'est réalisable que dans des centres ayant un laboratoire spécialisé et est très peu pratiqué dans le cadre de l'activité des laboratoires de ville.

Le test de Nelson et Mayer [2], historiquement le premier test tréponémique spécifique proposé, était le test de référence jusque dans les années 1980, puis a été abandonné en raison de sa complexité, de son coût et de la nécessité de disposer d'animaux. Il est désuet et ne doit plus être prescrit.

L'histologie cutanée, rarement pratiquée, montre un infiltrat dermique riche en plasmocytes et contribue parfois à redresser le diagnostic.

Pendant, la valeur diagnostique de l'histologie est limitée :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.dupin@cch.aphp.fr (N. Dupin).

Tableau 1 Histoire naturelle de la syphilis : synopsis.

		Physiopathologique	Incubation	Clinique
Syphilis primaire		Diffusion bactérienne locorégionale et systémique	3 semaines (10 à 100 jours)	-Chancres (dure 2 à 6 semaines) - Adénopathie satellite
Syphilis secondaire	Première floraison	Dissémination bactérienne systémique hémotogène	6 semaines à 6 mois après le début du chancre	Exanthème roséoliforme (dure quelques jours à quelques semaines) - Syphilides papuleuses ou érosives, plaques fauchées décapitées linguales - Polyadénopathie indolore, arthralgies, fébricule - Atteintes neurologique, hépatique, rénale ou oculaire
	Seconde floraison		3 à 6 mois après le chancre	
Phase de latence		—	—	Aucun signe clinique
Syphilis tertiaire		Granulome épithélioïde et géantocellulaire	Plusieurs années	Gommes: - Neurosyphilis - Insuffisance et/ou anévrisme aortiques - Atteinte hépatique, rénale ou osseuse

- Par son absence de spécificité. Un infiltrat plasmocytaire peut être présent au cours d'autres pathologies infectieuses (donovanose, tuberculose, leishmaniose, sporotrichose...), prolifératives (syringocystadénome papillifère, lymphomes...) ou autres (balanite de Zoon, réaction à corps étranger...).
- Par son absence de sensibilité. D'autres images histologiques – trompeuses – peuvent également se voir dans la syphilis (psoriasiforme, lichénoïde, pseudotumorale...).

Au total, la sérologie occupe une place centrale dans le diagnostic et la surveillance de la syphilis. En effet :

- la sensibilité de l'examen direct est médiocre ;
- les sérologies sont plus disponibles que les outils du diagnostic directs (PCR ou immunohistochimie), apanage des laboratoires de référence ;
- le titre des anticorps est un des deux éléments essentiels – avec la clinique – de la surveillance de l'efficacité du traitement.

En pratique, dans la grande majorité des cas le *Treponema Pallidum* Hemagglutination Assay (TPHA) et le Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) suffisent au diagnostic positif. Les autres sérologies sont d'indication plus limitées. Cet article aborde les modalités de réalisation, les propriétés diagnostiques, l'évolution, le coût, l'indication et l'interprétation des principales sérologies disponibles en France.

Législation

En France, la nomenclature des actes biologiques médicaux régissant le remboursement des analyses de laboratoire préconise l'utilisation d'un test qualitatif de chacun des deux groupes de méthodes disponibles :

- tests « non tréponémiques » (ou « réaginniques » ou « cardiolipidiques ») : non spécifiques, mais simples à réaliser et sensibles. Ils deviennent négatifs, soit après traitement, soit – après de nombreuses années – dans les syphilis tardives. Ils comprennent :
 - VDRL [3] : le plus utilisé en France en 2007,
 - Rapid Plasma Reagin test (RPR) [4] : peu utilisé en France, mais recommandé aux États-Unis car automatisable et pouvant être appliqué à du plasma [5],
 - test de Bordet et Wassermann [6] : le premier historiquement, il a été supplanté en 1946 par le VDRL ;
- tests « tréponémiques » (ou « non réaginniques ») : spécifiques des tréponèmes pathogènes (vénériens ou non). Ils persistent habituellement après traitement :
 - TPHA [7] : le plus utilisé en France en 2007,
 - Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test (FTA abs) [8,9] : disponible en France, mais réservé à certains cas particuliers,
 - *Treponema Pallidum* Particle Agglutination (TPPA) [10], immunochromatographie sur bandelettes (immunofiltration sur membrane ou « savonnette », donnant un résultat en quelques minutes) et tests immunoenzymatiques (EIA ou Elisa) : peu utilisés en France.

Deux arguments justifient la réalisation d'au moins deux tests.

Chaque catégorie de test a un intérêt précis. Schématiquement :

- le test tréponémique sert à confirmer le diagnostic de syphilis ;
- le test non tréponémique sert : initialement, à poser le diagnostic de l'activité de la syphilis et ultérieurement, à surveiller l'efficacité du traitement.

La réalisation de deux tests permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic.

Les tests peuvent être qualitatifs (sans dilution du sérum) ou quantitatifs (avec dilutions successives du sérum, jusqu'à identifier le « titre des anticorps », c'est-à-dire la plus faible dilution associée à un test positif) :

- le dépistage repose sur un test qualitatif de chaque groupe (un test tréponémique et un test non tréponémique). En cas de positivité, une quantification du titre sera systématiquement réalisée ;
- la surveillance repose sur un test quantitatif de chaque groupe (même si les tests tréponémiques restent généralement positifs). Deux tests quantitatifs doivent donc être obligatoirement réalisés avant l'antibiothérapie, pour servir de référence.

Du fait de la variabilité de leurs performances diagnostiques, les tests rapides ne sont pas recommandés en France. Ils sont cependant utilisés par les laboratoires de ville et l'on recommande qu'en cas de forte suspicion de syphilis avec un test négatif, le clinicien se mette en rapport avec le laboratoire ayant fait la sérologie pour se renseigner sur la technique utilisée.

En France, le dépistage de la syphilis est obligatoire dès le diagnostic de grossesse, idéalement au premier trimestre (car le risque de syphilis congénitale est plus important après 16 semaines d'aménorrhée). Chez les mères à risque élevé (immigrées d'Afrique noire, toxicomanes, prostituées, antécédent d'infection sexuellement transmissible), il doit être répété au troisième trimestre. Il repose sur le TPHA et le VDRL.

Le dépistage de la syphilis sur les dons de sang est obligatoire en France. Il repose sur le TPHA. En cas de positivité, les dons sont détruits et le donneur contacté.

Microbiologie

Quelques données microbiologiques permettent d'éclairer les aspects techniques et l'interprétation des sérologies syphilitiques.

La syphilis est une infection sexuellement transmissible chronique due à un spirochète, *Treponema pallidum*. L'ordre des spirochètes comprend également les genres *Borrelia* et *Leptospira*, ce qui explique la possibilité de VDRL positif (avec TPHA négatif) lors des infections par ces bactéries [5].

Le genre *Treponema* comporte d'autres espèces pathogènes (tréponématoses non vénériennes, endémiques en Afrique occidentale et en Asie du Sud-Est : pian, bétel, pinta) et commensales. Les tréponèmes endémiques peuvent être responsables d'une sérologie syphilitique (TPHA et VDRL) positive en l'absence de syphilis.

Il n'existe actuellement aucun test de routine permettant de distinguer une tréponématose vénérienne d'une tréponématose non vénérienne. Cela rend souvent difficile l'interprétation de la sérologie chez les sujets originaires d'une zone d'endémie de tréponématoses non vénériennes.

La structure antigénique de *Treponema pallidum* est complexe. L'antigène reconnu par l'anticorps du VDRL et le RPR, anciennement nommé « haptène lipidique de Wassermann », est un phospholipide commun aux tréponèmes et présent également dans de nombreux organismes vivants (bactéries, végétaux, animaux). Il a été suggéré que l'antigène cardioplipidique dérive du génome de l'hôte du *Treponema pallidum*, qui l'intègre à sa membrane dans une configuration qui le rend antigénique [5]. Cet antigène positive les tests réagiques (VDRL, RPR). Les autres antigènes sont spécifiques du genre tréponème : protéines d'enveloppe et du corps tréponémique, polysides d'enveloppes.

Cinétiques des anticorps selon les phases de la syphilis

La réalisation des sérologies successives dans un même laboratoire est toujours préférable, car elle permet de comparer les titres des anticorps au cours du temps. Cela constitue une aide précieuse au diagnostic et à la surveillance de l'efficacité du traitement.

Histoire naturelle des anticorps (en l'absence de traitement)

La syphilis ne confère pas d'immunité acquise durable et peut survenir plusieurs fois chez le même patient, malgré la persistance de certains anticorps (par exemple, ceux positifs le TPHA et les IgG FTA).

Les anticorps apparaissent au cours de la syphilis primaire (Tableau 2), entre le cinquième et le quinzième jour du chancre, avec cependant une certaine variabilité inter-individuelle :

- l'Elisa est généralement le premier test à se positiver, parfois dès j5 du chancre ;
- le FTA est positif vers j5 à j7 du chancre ;
- le TPHA vers j7 à j10 ;
- le VDRL vers j10 à j15.

Il est difficile de dire si les anticorps tréponémiques (Elisa, FTA, TPHA) apparaissent réellement avant les anticorps phospholipidiques (VDRL). Les différences chronologiques de détection pourraient théoriquement résulter de différences de sensibilité des tests utilisés [11].

En pratique, devant une ulcération génitale de moins d'une semaine, il faut savoir prescrire :

- si possible, un examen au microscope à fond noir, qui reste le seul test permettant de confirmer ou non le diagnostic de syphilis à ce stade ;
- un FTA abs d'emblée, si l'ulcération date de cinq à sept jours, mais en pratique ce dernier est rarement réalisé ;
- et/ou (surtout) une seconde sérologie syphilitique à une ou deux semaines d'intervalle, en cas de première séro-

Tableau 2 Cinétique des anticorps au cours de la syphilis.

	Stade	TPHA	VDRL	FTA abs	FTA abs IgM
Syphilis non traitée	Primaire	+ dès j7–j10	+ dès j10–j15	+ dès j5–j7	+ dès j5–j7
	Secondaire	++	++	++	++
	Latente	+	+ (faible) ou –	+	+ ou –
	Tertiaire	+	+ (faible) ou –	+	+ ou –
Syphilis guérie		+	– en 1 ou 2 ans ou + (faible) si traitement tardif (> 1 an)	+	– (délai variable)

logie négative.

Les anticorps produits lors de la syphilis primaire sont de type IgM (75 %) et IgG (25 %). Ultérieurement, le titre des IgG est plus élevé, mais les IgM persistent à taux significatifs, même après résolution des signes cliniques [12]. Cela suggère une stimulation permanente des lymphocytes B par *Treponema pallidum*.

Au cours de la syphilis secondaire, les sérologies (TPHA, VDRL, FTA) sont toujours positives. En l'absence de traitement, le nombre d'antigènes de *Treponema pallidum* reconnus par les sérums syphilitiques et le titre des anticorps augmentent avec la durée de la maladie pour atteindre leur maximum lors de la syphilis secondaire vers le sixième mois de la maladie, c'est-à-dire, soit au cours de la seconde floraison de la syphilis secondaire, soit au cours de la syphilis latente précoce [12]. Cependant, le titre des anticorps n'est pas un argument fiable pour distinguer entre les différentes phases de la syphilis.

Évolution après traitement

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la clinique et le VDRL quantitatif, qui doit être contrôlé à trois, six et 12 mois, puis annuellement jusqu'à guérison.

Généralement, après traitement, le VDRL :

- est diminué d'un facteur 4 (deux dilutions) à trois mois et d'un facteur 16 (quatre dilutions) à six mois, dans la syphilis précoce [13] ;
- est négatif en un an dans la syphilis primaire et en deux ans dans la syphilis secondaire [11].

Cependant, l'absence de diminution du VDRL à un an a été rapportée chez 15 % des patients, malgré un traitement bien conduit et la résolution des signes cliniques.

En cas de réascension d'un facteur supérieur ou égal à quatre (deux dilutions), il est recommandé de traiter une seconde fois.

Il y a peu d'intérêt à surveiller le TPHA, car son taux reste durablement positif – bien que plus bas – après guérison. Cependant, en pratique, cela est fait pour des raisons légales.

Coût des sérologies

En France, le dépistage de la syphilis, coté B20 (5,40 €), repose sur une réaction qualitative de chaque groupe :

- groupe 1 : VDRL latex, VDRL coloré ou VDRL charbon ;
- groupe 2 : TPHA, Elisa ou FTA abs.

En cas de positivité d'au moins un des deux tests, un titrage doit être pratiqué sur chaque groupe, ce qui conduit à une cotation totale B40 (dépistage plus deux titrages).

L'Elisa, plus coûteux à l'acte que le TPHA, peut être utilisé en dépistage ou en confirmation du diagnostic. L'absence de démonstration de la supériorité de l'Elisa sur la combinaison TPHA – VDRL en terme de performance diagnostique a conduit au refus d'augmenter le remboursement de l'acte, en cas d'utilisation de l'Elisa. La technique étant automatisable, son coût dépend du nombre de prélèvements testés simultanément. Les laboratoires conservent donc la possibilité d'utiliser l'Elisa s'ils maintiennent un niveau identique de facturation (par exemple, en regroupant un grand nombre de prélèvements testés à chaque utilisation d'un test Elisa).

Techniques

Le « titre » des anticorps est défini par la plus forte dilution du sérum (ou du LCR) associé à une réaction positive du test.

VDRL

Il repose sur l'agglutination passive des anticorps dirigés contre l'antigène cardiolipidique fixé sur un support inerte constitué de cristaux de cholestérol [11]. La formation de complexes antigènes – anticorps provoque la formation de flocculats visibles au microscope, à faible grossissement.

Le VDRL est simple, rapide et peu coûteux. Son exécution, plus facile, a fait abandonner la méthode avec fixation du complément décrit par Bordet et Wassermann.

Au cours de la syphilis secondaire, dans de très rares cas (1 %), la présence massive d'anticorps de type VDRL dans le sérum peut être à l'origine d'un « phénomène de zone », responsable de VDRL faussement négatif : absence de réaction pour les faibles dilutions, puis la réaction devient positive aux plus fortes dilutions. Ce phénomène survient essentiellement pour le VDRL et peut être diagnostiqué sur les deux éléments suivants :

- le TPHA est positif (en général, fortement) ;
- la dilution du sérum permet de démasquer les anticorps de type VDRL.

Cependant, le phénomène de zone est exceptionnel et les dilutions systématiques du sérum ne sont pas recommandées [14].

RPR

Il s'agit d'un test de floculation [4], dérivé du VDRL. Le RPR présente une valeur diagnostique proche de celle du VDRL. Il est très utilisé aux États-Unis et dans certains pays d'Europe, mais rarement en France.

TPHA

Un lysat de tréponèmes pathogènes est fixé sur des érythrocytes. Les érythrocytes s'agglutinent, en cas de contact avec un sérum pathologique : hémagglutination passive [7]. Comme pour le FTA, cette réaction peut être rendue plus spécifique par adsorption préalable du sérum testé avec un lysat de tréponèmes commensaux. Sa réalisation est simple et sa lecture aisée. Comme le VDRL, il s'agit d'une technique manuelle.

TPPA

Le TPPA est un test d'agglutination, proche du TPHA, mais les érythrocytes sont ici remplacés par des particules inertes [10]. Sa sensibilité et sa spécificité sont équivalentes à celles du TPHA. Sa sensibilité est plus faible que celle du FTA abs.

FTA abs

Le FTA [8] nécessite un microscope à immunofluorescence et du personnel expérimenté. Le sérum testé est déposé sur une lame sur laquelle sont fixés des tréponèmes pathogènes tués. La réaction est révélée par l'addition d'un conjugué (issu d'un sérum animal anti-immunoglobulines humaine) fixant la partie Fc des anticorps du patients et marqué par l'isothiocyanate de fluorescéine. L'utilisation d'un conjugué fluorescent anti-IgM est utile pour le diagnostic de syphilis congénitale et de neurosyphilis.

Pour éliminer les faux positifs dus aux antigènes de groupe, les sérums peuvent être préalablement absorbés par un lysat de tréponèmes commensaux non pathogènes. Les anticorps fixant les tréponèmes commensaux sont alors éliminés : c'est la technique FTA abs [9], plus spécifique.

Comme le VDRL et le TPHA, il s'agit d'une technique manuelle. Sa sensibilité et sa spécificité sont proches de celles du TPHA. Son coût est relativement élevé. Il n'est donc pas recommandé en routine.

Elisa

Ces tests immunoenzymatiques utilisent des antigènes tréponémiques purifiés ou recombinés [15–19].

Ils présentent plusieurs avantages :

- la réalisation est automatisable, reproductible, simple et rapide : l'automatisation minimise le risque d'erreur de manipulation et de transcription des résultats, notamment en cas d'anonymisation des échantillons ;
- leur sensibilité et leur spécificité sont proches de 100 % ;
- les Elisa – notamment les Elisa IgM – se positivent précocement dans la syphilis (comme le FTA) ;
- la présence d'Elisa IgM permet d'affirmer l'évolutivité de la syphilis (comme le VDRL) ;
- les Elisa IgM ne passent ni la barrière placentaire ni la barrière hémato-méningée et sont utiles pour le diagnostic

de syphilis néonatale et de neurosyphilis (comme le FTA abs IgM).

Cependant, aucune étude de pratique n'a démontré leur bénéfice sur les tests habituels (TPHA, VDRL) et leur coût est plus élevé. Ils se sont imposés depuis 2002 comme les tests tréponémiques de première intention au Royaume-Uni [20], mais sont encore peu utilisés en France en 2007.

Western blot (immunotransfert)

Les protéines tréponémiques migrent sur un gel d'électrophorèse, en fonction de leur poids moléculaire. Les protéines tréponémiques ainsi séparées sont transférées sur une membrane de nitrocellulose, puis exposées au sérum testé. Les complexes antigènes – anticorps formés sont ensuite mis en évidence par l'adjonction d'un révélateur.

Comme le FTA et l'Elisa, le western blot permet la recherche d'IgM. Sa spécificité et sa sensibilité sont très élevées [21,22].

Il n'y a pas de rationnel suffisant pour préciser clairement la place du western blot dans le diagnostic de la syphilis. Cependant, son coût devrait le réserver à la confirmation du diagnostic, en seconde intention, notamment en cas de discordance sérologique.

Interprétation

L'interprétation de la sérologie (Tableau 3) est simple si l'on retient quatre règles :

- le VDRL n'est pas spécifique des tréponèmes : il peut être positif dans de nombreuses autres pathologies ;
- contrairement à celui du TPHA, le titre du VDRL quantitatif diminue significativement six à 12 mois après guérison : le VDRL présente surtout un intérêt pour la surveillance du traitement ;
- le TPHA et le FTA sont spécifiques du genre *Treponema*, mais pas de l'espèce *pallidum* : ils ne permettent pas de distinguer la syphilis des tréponématoses endémiques ;
- le FTA est positif à j7 du chancre ; le TPHA à j10 ; le VDRL à j15 : il faut savoir répéter la sérologie syphilitique, après une à trois semaines.

Schématiquement, le FTA peut présenter éventuellement un intérêt dans trois cas :

- syphilis primaire vue précocement : entre j7 et j10 du chancre ;
- syphilis congénitale : contrairement aux IgG maternelles, les IgM FTA ne traversent pas la barrière placentaire. Après l'accouchement, l'interprétation des sérologies chez le nouveau-né doit tenir compte du passage des IgG maternelles à travers la barrière placentaire (intérêt des IgM FTA ou Elisa) : les IgG disparaîtront en quelques semaines ou mois, en l'absence de syphilis ;
- neurosyphilis : le FTA abs peut être positif dans le LCR, mais en pratique, en France, on utilise presque toujours le VDRL [23–27]. Il existe une diffusion passive des anticorps TPHA dans le LCR, ce qui rend ininterprétable leur présence.

Tableau 3 Interprétations du TPHA – VDRL.

TPHA+	TPHA–
<p>VDRL+</p> <p>Syphilis active (après le 15^e jour du chancre).</p> <p>Tréponématose endémique active.</p> <p>Tréponématose (syphilitique ou endémique) récemment guérie.</p>	<p>Absence de tréponématose (faux positif)^a : infections (bactériennes [mycoplasme, borréliose, lèpre], virales [mononucléose infectieuse, hépatite virale] ou parasitaires), maladies immunologiques (lupus, polyarthrite rhumatoïde, autres connectivites, anticorps antiphospholipides), gammopathie monoclonale, néoplasies, hépatopathie, sujet âgé, grossesse.</p>
<p>VDRL–</p> <p>Syphilis primaire active vue précocement (chancre à j10–j15).</p> <p>Tréponématose (syphilitique ou endémique) guérie.</p> <p>Syphilis secondaire avec phénomène de zone (VDRL très élevé).</p> <p>Syphilis tertiaire non traitée, après plusieurs années d'évolution (rarissime).</p>	<p>Absence de tréponématose.</p> <p>Syphilis récente, avant le 10^e jour du chancre (inoculation < 1 mois).</p> <p>Syphilis traitée précocement et guérie.</p>

^a Le FTA est négatif dans cette situation.

À l'instar du VDRL, le FTA IgM se négative après guérison, ce qui n'est pas le cas du FTA « total » (en raison de la persistance d'IgG) ni du TPHA. Cependant, l'intérêt du FTA IgM est très limité : d'une part, il est peu sensible ; d'autre part, sa positivité n'indique pas forcément une infection récente.

Situations pratiques : conduite à tenir

Ulcération génitale avec sérologie négative

En raison de la variabilité interindividuelle de la cinétique des anticorps au cours de la syphilis, deux à trois semaines après le début du chancre, environ 30 % des patients ont un VDRL positif et 50 % ont un FTA positif [25]. Si un chancre extrabuccal est accessible, il doit être prélevé pour examen direct au microscope à fond noir. Si le chancre est endobuccal ou méconnu (rectum), une adénopathie satellite palpable peut être ponctionnée à l'aiguille pour examen direct au microscope à fond noir. Il faut rechercher les autres étiologies d'ulcération génitale : prélèvement virologique (HSV) et bactériologique (*Haemophilus ducreyi*). Pour faire une injection IM de benzathine pénicilline (2,4 MU) et prélever à nouveau TPHA–VDRL une semaine après.

Suspicion de neurosyphilis

Le polymorphisme clinique de la neurosyphilis et la variabilité des anomalies biologiques observées dans le LCR des patients atteints de neurosyphilis contribuent à la diffi-

culté de ce diagnostic. Les tests potentiellement utiles pour l'étude du LCR sont le VDRL et le FTA (Tableau 4). Cependant, leurs sensibilités et leurs spécificités sont médiocres. Une attention particulière doit être portée dans l'interprétation des résultats, en cas de contamination sanguine du LCR lors d'une ponction lombaire traumatique.

Syphilis congénitale

Le diagnostic de syphilis congénitale est rendu difficile par la transmission passive d'IgG maternelle au bébé, à travers la barrière placentaire. Seule la détection d'IgM (par FTA, Elisa ou western blot) chez le nouveau-né permet de porter le diagnostic de syphilis congénitale. Le diagnostic peut également être porté par examen direct au microscope à fond noir d'un prélèvement de cordon, de placenta ou de lésions cutanées chez le nouveau-né.

Tableau 4 Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien.

TPHA	VDRL ou FTA abs	Interprétation
+	Au mois l'un est +	Neurosyphilis ^a
+	–	Cas douteux ^b
–	–	Pas de neurosyphilis

^a Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

^b Possible sérologies faussement négatives dans le LCR : se baser sur la clinique, la cytorachie et la protéinorachie.

Sérologies dissociées

Les situations conduisant à des sérologies dissociées sont résumées dans le [Tableau 3](#).

Sérologie positive chez un sujet asymptomatique originaire de zone d'endémie de tréponématose non vénériennes

Ce cas est fréquent et sa prise en charge ne fait pas l'objet de recommandation claire. Cette situation peut conduire à deux types d'excès :

- traitement itératif inutile d'un patient guéri d'une tréponématose endémique (notamment si le patient consulte successivement plusieurs cliniciens) ;
- absence de traitement d'un patient atteint d'une syphilis active, notamment si le clinicien considère à tort les résultats comme marqueurs d'une tréponématose endémique ancienne guérie.

En pratique, il semble raisonnable de prendre les trois mesures suivantes :

- trois injections de benzathine pénicilline G (1 IM de 2,4 MU) à huit jours d'intervalle ;
- remise au patient d'un certificat daté attestant clairement de l'injection de pénicilline (spécialité, modalité, dose) dans l'hypothèse d'un éventuel nomadisme médical ultérieur ;
- surveillance des sérologies.

Sérologie syphilitique et VIH

L'interprétation de la sérologie est identique en cas de co-infection par le VIH. Néanmoins, une augmentation des faux positifs et des faux négatifs a été rapportée. Dans ces rares cas, le diagnostic peut être conforté par la recherche du *Treponema pallidum* dans les lésions par examen direct au microscope à fond noir, amplification génomique (PCR), immunohistochimie et/ou répétition des tests avant ou après traitement (réaction d'Herxheimer sérologique).

Après traitement, la courbe de décroissance du titre de VDRL est identique en cas d'infection par le VIH. L'indication à répéter le traitement repose sur les mêmes arguments qu'en l'absence d'infection par le VIH.

Conclusion

En France, le diagnostic de la syphilis repose dans la grande majorité des cas sur le TPHA-VDRL. Il n'existe pas d'étude coût/bénéfice permettant d'établir des recommandations concernant la place de l'Elisa et du western blot dans le diagnostic sérologique de la syphilis. En 2007, leurs indications restent limitées.

Le génome du *Treponema pallidum* ayant été récemment séquencé [28], de nombreux nouveaux tests sérologiques, reposant sur l'utilisation d'antigènes recombinants spécifiques d'espèce, devraient voir le jour dans les prochaines années. Ces tests pourraient permettre d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic sérologique, notamment dans les situations suivantes [11] : syphilis primaire avant le septième jour du chancre, neurosyphilis (sérologies sur LCR) et syphilis congénitale.

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent ni conflit d'intérêts, ni financement.

Références

- [1] HAS. Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. Recommandations en santé publique. Mai 2007. Dernier accès le 29/01/2008: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france_2007.07.02_12.22.51_493.pdf.
- [2] Nelson RA, Mayer MM. Immobilization of *Treponema pallidum* in vitro by antibody produced in syphilis infection. *J Exp Med* 1949;89:369–93.
- [3] Harris A, Rosenberg A, Riedel LM. A microfloculation test for syphilis using cardiolipin antigen: preliminary report. *J Vener Dis Inf* 1946;27:159–72.
- [4] Portnoy J, Carson W, Smith CA. Rapid plasma reagin card test for syphilis. *Public Health Rep* 1957;72:761–6.
- [5] Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:29–49.
- [6] Wassermann A, Neisser A, Bruck C. A serodiagnostic reaction in syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906;32:745–6.
- [7] Rudolph AH. The microhemagglutination assay for *Treponema pallidum* antibodies (MHA-TP), a new treponemal test for syphilis: where does it fit? *J Am Vener Dis Assoc* 1976;3:3–8.
- [8] Deacon WE, Falcone VH, Harris A. A fluorescent test for treponemal antibodies. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;96:477–80.
- [9] Hunter EF, Deacon WE, Meyer PE. An improved FTA test for syphilis, the absorption procedure (FTA-Abs). *Public Health Rep* 1964;79:410–2.
- [10] Pope V, Fears MB, Morrill WE, Castro A, Kikkert SE. Comparison of the Serodia *Treponema Pallidum* Particle Agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTek Reagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2543–5.
- [11] Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect* 1999;1:1035–49.
- [12] Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect* 2002;4:1133–40.
- [13] Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 1985;253:1296–9.
- [14] Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000;76:73–9.
- [15] Gerber K, Krell S, Morenz J. Recombinant *Treponema pallidum* antigens in syphilis serology. *Immunobiology* 1996;196:535–49.
- [16] Ijsselmuiden OE, Schouls LM, Stolz E, Aelbers GN, Agterberg CM, Top J, et al. Sensitivity and specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay using the recombinant DNA-derived *Treponema pallidum* protein TmpA for serodiagnosis of syphilis and the potential use of TmpA for assessing the effect of antibiotic therapy. *J Clin Microbiol* 1989;27:152–7.
- [17] Radolf JD, Lernhardt EB, Fehniger TE, Lovett MA. Serodiagnosis of syphilis by enzyme-linked immunosorbent assay with purified recombinant *Treponema pallidum* antigen 4D. *J Infect Dis* 1986;153:1023–7.
- [18] Sambri V, Marangoni A, Simone MA, D'Antuono A, Negosanti M, Cevenini R. Évaluation of recomWell *Treponema*,

- a novel recombinant antigen-based enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of syphilis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:200–5.
- [19] Van Voorhis WC, Barrett LK, Lukehart SA, Schmidt B, Schriefer M, Cameron CE. Serodiagnosis of syphilis: antibodies to recombinant Tp0453, Tp92, and Gpd proteins are sensitive and specific indicators of infection by *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003;41:3668–74.
- [20] French P. Syphilis. *BMJ* 2007;334:143–7.
- [21] Peterson KM, Baseman JB, Alderete JF. Isolation of a *Treponema pallidum* gene encoding immunodominant outer envelope protein P6, which reacts with sera from patients at different stages of syphilis. *J Exp Med* 1986;164:1160–70.
- [22] Backhouse JL, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot: comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:9–14.
- [23] Escobar MR, Dalton HP, Allison MJ. Fluorescent antibody tests for syphilis using cerebrospinal fluid: clinical correlation in 150 cases. *Am J Clin Pathol* 1970;53:886–90.
- [24] Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986;104:368–76.
- [25] Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1–21.
- [26] Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med* 1978;138:252–5.
- [27] Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Dougherty K, Wood B. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 2004;63:85–8.
- [28] Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998;281:375–88.



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



RÉPONSES AU PRÉ-TEST

Diagnostic sérologique de la syphilis

Serological diagnosis of syphilis

RÉPONSES

Farhi D, Dupin N. Diagnostic sérologique de la syphilis. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008), doi:10.1016/j.annder.2008.02.007.

Réponse 1. - b

Commentaires.— Faux. Le traitement dépend essentiellement d'une classification en deux stades, précoce et tardif, ainsi que de la présence éventuelle de signes neurologiques.

Réponse 2. - b

Commentaires.— Faux. *Treponema pallidum* est une bactérie non cultivable.

Réponse 3. - b

Commentaires.— Faux. Un infiltrat plasmocytaire peut être présent au cours d'autres pathologies infectieuses (donovanose, tuberculose, leishmaniose, sporotrichose...), prolifératives (syringocystadénome papillifère, lymphomes...) ou inflammatoires (balanite de Zoon, réaction à corps étrangers...).

Réponse 4. - a

Commentaires.— Vrai. Il doit s'agir d'un test non tréponémique (VDRL, RPR) et d'un test tréponémique (TPHA, FTA abs, TPPA).

Réponse 5. - a

Commentaires.— Vrai. Même si, après la guérison, le VDRL diminue, tandis que le TPHA tend à persister à un taux stable, légalement les deux tests doivent être réalisés.

Réponse 6. - a

Commentaires.— Vrai. Idéalement le dépistage doit être réalisé lors du premier trimestre de grossesse, car le risque de syphilis congénitale est maximal après 16 semaines d'aménorrhée.

Réponse 7. - a

Commentaires.— Vrai. Cela explique la possibilité de VDRL positif (avec TPHA négatif) lors des infections par ces deux bactéries.

Réponse 8. - b

Commentaires.— Faux. Le TPHA et le VDRL sont effectivement tous les deux généralement positifs après le quinzième jour du chancre. Cependant, ils sont également positifs dans les tréponématoses endémiques actives et dans les tréponématoses (syphilitique ou endémiques), récemment guéries.

Réponse 9. - b

Commentaires.— Faux. Il peut, en effet, s'agir d'une syphilis guérie. Cependant, il peut également s'agir d'une tréponématose endémique guérie, d'une syphilis primaire active vue précocement (chancre à j10–j15), d'une syphilis secondaire avec phénomène de zone (VDRL très élevé) ou d'une syphilis tertiaire non traitée, après plusieurs années d'évolution (cas très rare).

Le pré-test, publié dans ce numéro, est également accessible à l'adresse suivante: doi:10.1016/j.annder.2008.02.008.

F. David, N. Dupin*
Service de dermatologie et de vénéréologie,
pavillon Tarnier, hôpital Cochin,
AP-HP, 89, rue d'Assas,
75006 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.dupin@cch.aphp.fr
(N. Dupin).

Disponible sur Internet le 10 avril 2008

DOIs of original articles:10.1016/j.annder.2008.02.007,
10.1016/j.annder.2008.02.008.