

## DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DE LA SYPHILIS

A-L. Basse-Guérineau<sup>1,2</sup> et le comité de relecture<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut de veille sanitaire ; <sup>2</sup>Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris ;  
<sup>3</sup>N. Dupin (Service de dermato-vénérologie, Hôpital Cochin-Tarnier, Paris), A. Ebel (Laboratoire LCL, Paris), M-H. El Ghouzi (EFS Ile de France), M. Janier (Centre Clinique et Biologique des MST, Hôpital St-Louis, Paris)

Au début des années quarante, la syphilis a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire mais depuis de nombreuses années, les cas étaient très peu déclarés par les médecins. C'est pourquoi en juillet 2000, une modification du code de santé publique a levé l'obligation de déclarer les maladies vénériennes (ordonnance 2000-548 du 15 juin 2000). Au cours des années quatre-vingt-dix, la syphilis était une maladie très rare dans les dispensaires antivénériens (DAV). Fin Novembre 2000, une résurgence de la syphilis a été documentée **(1)** et a entraîné la mise en place d'un système de surveillance.

Il s'agit d'une surveillance prospective dans des sites volontaires définis (DAV, consultations hospitalières de dermato-vénérologie, de maladies infectieuses ou médecine interne, réseau parisien de médecins de ville). Elle a débuté à Paris puis a été proposée aux vingt plus grandes villes de France. Les cas à inclure sont les patients ayant une syphilis récente c'est-à-dire syphilis primaire, secondaire ou latente précoce.

### LA SYPHILIS – GENERALITES

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible et contagieuse due à *Treponema pallidum*. On distingue plusieurs stades dans l'évolution de la maladie **(2)** (Tableau) :

- La **syphilis récente** regroupant la syphilis primaire, la syphilis secondaire et la syphilis latente précoce
- La **syphilis tardive** qui regroupe la syphilis latente tardive et la syphilis tertiaire

L'existence de phases cliniques silencieuses (syphilis latente) au cours desquelles le diagnostic n'est possible que par les tests sérologiques constitue l'une des difficultés majeures du dépistage de la syphilis. Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle aucun test permettant de distinguer une tréponématose vénérienne d'une tréponématose non vénérienne, d'où la difficulté d'interprétation chez les sujets originaires de pays d'endémie de tréponématoses non vénériennes.

### DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

Le diagnostic microbiologique de la syphilis repose en routine sur les méthodes sérologiques **(3, 4, 5)** qui sont disponibles dans de nombreux laboratoires. Les méthodes directes (microscopie au fond noir, immunofluorescence, inoculation à l'animal), au contraire, restent l'apanage de structures spécialisées. Quant aux méthodes moléculaires, elles gardent pour le moment un statut de recherche appliquée.

### Législation et pratique en France

En France, la nomenclature des actes de biologie préconise l'utilisation d'une technique de chacun des 2 groupes de méthodes :

- Groupe 1  
Méthodes à antigène non tréponémique : VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin test)
- Groupe 2  
Méthodes à antigène tréponémique : TPHA (Treponema pallidum Haemagglutination Assay), FTA (Fluorescent Treponemal Assay), ELISA ....

La stratégie fréquemment utilisée en France, consiste à faire un dépistage en VDRL et TPHA. Le titrage des anticorps et l'observation de leur cinétique au cours du temps sont essentiels pour pouvoir interpréter les sérologies de syphilis. Le FTA, lorsqu'il peut être réalisé (nécessité d'avoir un microscope à fluorescence) est particulièrement utile dans certaines situations, par exemple au tout début du chancre (FTA positif) ou pour confirmer la présence d'anticorps anti-cardiolipidiques (VDRL positif, TPHA et FTA négatifs).

Dans le cadre de la qualification biologique des dons, le dépistage obligatoire des anticorps anti-tréponémiques se fait par le TPHA uniquement, dans le but de prévenir une éventuelle transmission de *Treponema pallidum* par les produits sanguins transfusés et d'informer les donneurs dépistés.

Les tests ELISA sont encore assez peu utilisés en France bien qu'ils aient l'avantage d'être automatisables. Ils se positivent très précocement au cours de la syphilis (surtout les ELISA/IgM) (6) mais en cas de positivité, le recours à d'autres tests, non tréponémiques (VDRL/RPR) et tréponémiques (TPHA, FTA, éventuellement recherche des IgM), s'avère nécessaire pour faire le diagnostic (7).

La présence d'IgM permet de confirmer le diagnostic de syphilis active. Cependant l'absence d'IgM ne permet pas d'exclure ce diagnostic avec certitude. La recherche des IgM est particulièrement utile pour confirmer le diagnostic de syphilis congénitale et de neurosyphilis.

D'autres tests de diagnostic de la syphilis sont également disponibles sur le marché : tests rapides de dépistage (tests immunochromatographiques), immunoblots.

## **Profils sérologiques en fonction des stades de la syphilis**

### **1. Syphilis primaire**

Les premiers anticorps à apparaître sont des IgM. Les techniques les plus sensibles à ce stade sont donc celles qui les dépistent (FTA-IgM, ELISA/IgM, SPHA).

Le VDRL est plus sensible que le TPHA, mais il est moins spécifique. Il faut par ailleurs noter des différences de sensibilité entre les réactifs TPHA commercialisés. On pourra donc observer différents profils en syphilis primaire:

- Le VDRL et le TPHA peuvent être négatifs au tout début du chancre (5 à 7 premiers jours).
- Etant donné les différences de sensibilité observées entre les réactifs TPHA, il peut arriver que l'on ait un VDRL positif et un TPHA négatif (dans ce cas, le FTA est positif, alors qu'il est négatif quand il s'agit d'anticorps anti-cardiolipidiques).
- Le profil VDRL négatif TPHA positif est plutôt en faveur de la « cicatrice sérologique » d'une infection ancienne, mais il a pu être observé parfois chez quelques patients en phase primaire (parmi lesquels certains avaient un fond noir positif).
- Le profil le plus souvent observé est une positivité faible du VDRL, du TPHA, ainsi que du FTA.

Le contexte clinique au stade de syphilis primaire est généralement évocateur avec la notion de chancre et/ou la notion de rapport sexuel récent avec une personne ayant eu une syphilis.

Le traitement devra être instauré sur la clinique sans attendre les résultats du laboratoire. L'utilisation d'un microscope à fond noir, lorsque cela est possible, permet de mettre en évidence des tréponèmes dans la lésion et de faire ainsi le diagnostic de syphilis, à un stade où les sérologies peuvent être négatives.

### **2. Syphilis secondaire**

Tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques sont en général positifs avec des titres élevés en anticorps.

### **3. Syphilis latente**

Au stade de syphilis latente précoce, la positivité des 3 tests (VDRL, TPHA, FTA) rend le diagnostic aisé. Au stade de syphilis latente tardive, les sérologies peuvent être très variables en fonction de l'ancienneté du contagé. Il a été rapporté en effet une baisse de réactivité des tests non tréponémiques dans le temps. En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de syphilis latente repose donc

essentiellement sur l'interrogatoire à la recherche d'une notion de syphilis antérieure chez le (la) patient(e) ou chez son (sa) partenaire (dans l'année pour la syphilis latente précoce), de prise d'antibiotiques ou non. L'interprétation des sérologies est souvent délicate en l'absence de résultats sérologiques antérieurs. Un suivi sérologique devra être instauré après traitement de manière à mettre en évidence une diminution significative du taux des anticorps (VDRL).

#### **4. Syphilis tertiaire**

Elle est devenue rare dans les pays industrialisés. Le diagnostic biologique de neurosyphilis repose sur des arguments non spécifiques (hypercellularité du LCR, hyperprotéinorachie) et sur les tests sérologiques. Un VDRL positif dans le LCR est en faveur d'une atteinte du SNC, mais un VDRL négatif n'exclut pas une neurosyphilis.

#### **Syphilis congénitale**

Il existe un risque de transmission materno-fœtale au cours de la syphilis d'où l'intérêt du dépistage systématique chez la femme enceinte.

L'interprétation des sérologies de syphilis chez la femme enceinte peut être compliquée par l'existence de réactions faussement positives liées à la grossesse (elles sont dans ce cas de faible intensité et le plus souvent dissociées).

La recherche des IgM chez la femme enceinte, lorsqu'elle est positive, peut permettre de faire la distinction entre une syphilis ancienne guérie (taux d'anticorps résiduels) et une syphilis évolutive.

Dans le doute, il ne faut pas hésiter à traiter la patiente puis instaurer un suivi sérologique d'abord de la mère puis de l'enfant.

A la naissance, le nouveau-né a la même profil sérologique que sa mère du fait du passage passif des IgG maternelles à travers la barrière placentaire. Il faudra contrôler les sérologies de l'enfant afin de suivre la baisse progressive du taux des anticorps. Les anticorps transmis passivement par la mère disparaissent en 3 à 6 mois chez un enfant non infecté. Chez un enfant infecté et traité, les anticorps tréponémiques peuvent persister plus longtemps et seul la baisse significative du VDRL permet alors de suivre l'efficacité du traitement.

La recherche des IgM chez le nouveau-né, lorsqu'elle est positive, permet de faire la distinction entre passage passif d'anticorps maternels (IgG) et synthèse active d'IgM par le nouveau-né. Cependant une recherche des IgM négative à la naissance n'exclut pas le diagnostic de syphilis congénitale car la mère a pu être contaminée tardivement au cours de la grossesse.

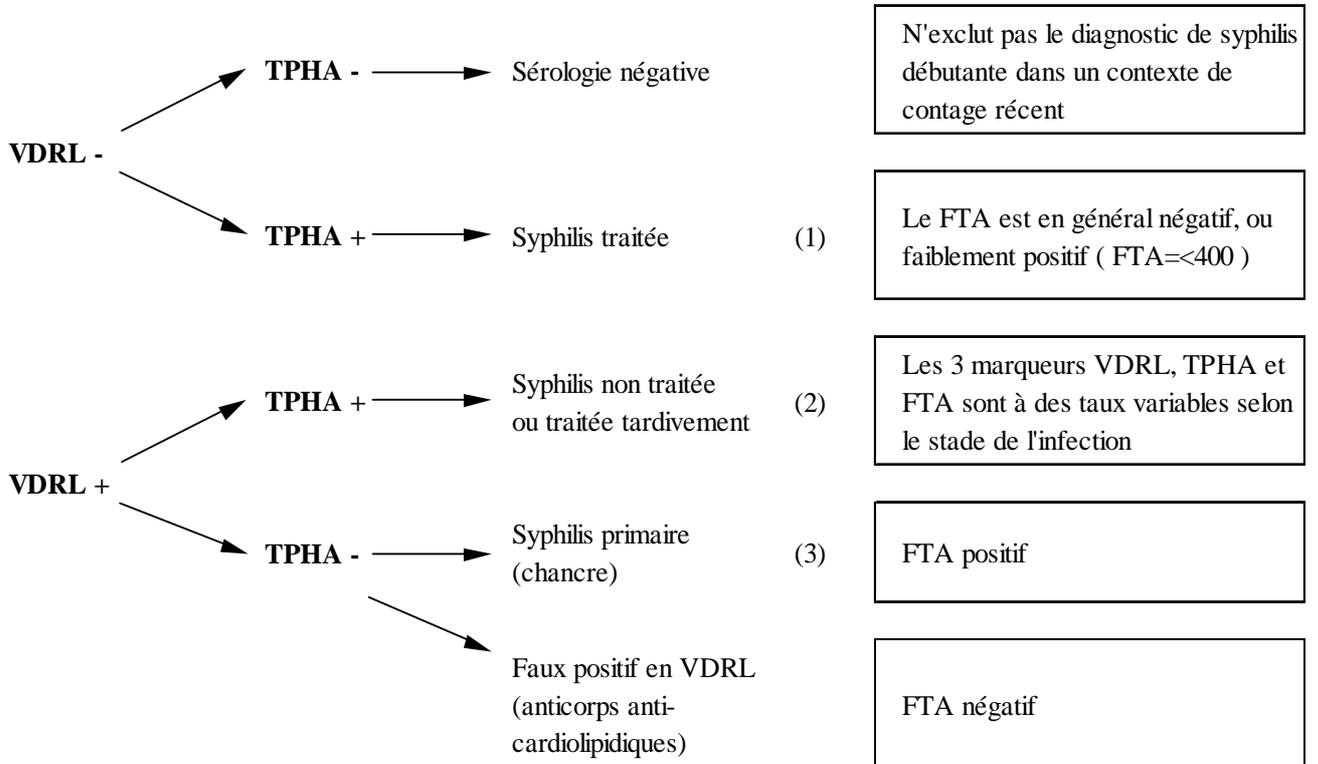
#### **Syphilis et VIH**

Dans la grande majorité des cas, la réponse sérologique syphilitique n'est pas modifiée par l'infection VIH. Il a été rapporté cependant des séronégativités des tests tréponémiques ou des réponses anormalement faibles ou retardées chez des patients ayant une syphilis secondaire. On a également décrit de fausses positivité dans les tests non tréponémiques.

## Algorithme pour le diagnostic de la syphilis selon la pratique habituelle en France (Figure)

Un algorithme simplifié pour le diagnostic de la syphilis à partir du VDRL et du TPHA est proposé.

Figure. Schéma simplifié d'aide à l'interprétation des sérologies de la syphilis



(1) Ce groupe peut comporter également les patients ayant des réactions faussement positives en TPHA (moins fréquemment décrites que les réactions faussement positives en VDRL), les syphilis latentes tardives dont le diagnostic est parfois difficile, et les réactions croisées avec les tréponématoses non vénériennes (pian, bégel, pinta) chez les patients originaires des zones d'endémies. Enfin, ce profil a pu être observé aussi chez certains patients en phase primaire, bien que dans la majorité des cas le VDRL soit positif à ce stade.

(2) Lorsque les taux d'anticorps sont élevés (ex : VDRL > 8 unités, TPHA > 5120), le diagnostic est aisé surtout si les signes cliniques sont évocateurs (syphilis secondaire par exemple). En l'absence de signes cliniques, lorsque les taux d'anticorps sont faibles (voisins du seuil des techniques utilisées), l'interprétation des sérologies est plus délicate. Le diagnostic reposera sur la notion de syphilis acquise antérieurement (< 1 an pour la syphilis latente précoce), de prise d'antibiotiques (ou non), la comparaison avec d'éventuelles sérologies antérieures.

*Remarque :* chez les patients traités tardivement, les sérologies (tréponémiques et non tréponémiques) peuvent rester positives. Mais le suivi sérologique devra mettre en évidence une diminution significative du VDRL (il est admis qu'une baisse du titre du VDRL de 4 fois en 6 mois est significative, par exemple de 32 unités à 8 unités, soit 2 dilutions).

(3) Le profil le plus fréquemment rencontré au stade de syphilis primaire est VDRL+ et TPHA+, mais au stade très précoce de la syphilis primaire, on peut observer, plus rarement, le profil VDRL+, TPHA- (le FTA est positif dans ce cas alors qu'il est négatif s'il s'agit d'anticorps anti-cardiolipidiques). Le diagnostic à ce stade sera basé d'abord sur la clinique (chancre) et éventuellement la mise en évidence de tréponèmes au fond noir.

Dans le cadre de la qualification biologique des dons de sang, l'algorithme préconisé est différent, il a pour objectif d'éliminer les dons présentant une réactivité reproductible du TPHA et informer le donneur le plus précisément possible sur les résultats observés. Cet algorithme en cours de validation associe après le TPHA, un test ELISA IgG-IgM ou un VDRL et un immunoblot éventuellement.

### Problèmes d'interprétation

L'interprétation des sérologies de syphilis est simple lorsque les 3 marqueurs (VDRL, TPHA et FTA) sont positifs, à des taux élevés, dans un contexte clinique évocateur. En l'absence de signes cliniques (syphilis latente), le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire qui doit retrouver une notion de syphilis acquise antérieurement chez le(la) patient(e) ou chez son partenaire, de sérologies antérieures positives ou de séroconversion documentée, de prise d'antibiotique ou non.

En l'absence de signes cliniques, certains profils peuvent poser des problèmes d'interprétation.

- Les 3 marqueurs sont positifs à des taux faibles (voisins du seuil des techniques utilisées) en l'absence de signes cliniques. Il peut s'agir d'une syphilis évolutive ou d'une syphilis ancienne traitée (anticorps résiduels).

*Pour pouvoir interpréter de telles sérologies il faut pouvoir comparer les taux obtenus (titrage indispensable) avec une sérologie antérieure, de manière à observer, en cas de traitement, une baisse significative du taux des anticorps. C'est le VDRL qui permet de suivre l'efficacité thérapeutique (on peut considérer qu'un titre du VDRL divisé par 4 en 6 mois est en faveur d'une efficacité thérapeutique).*

*En l'absence de sérologie antérieure permettant de comparer les taux, ou de notion de traitement adéquat, il vaut mieux traiter et instaurer un suivi sérologique.*

- Les sérologies sont dissociées (VDRL négatif, TPHA douteux ou faiblement positif, FTA négatif ou douteux). Ce profil est en faveur d'une tréponématose ancienne guérie (anticorps résiduels) Il peut aussi s'agir d'une réaction non spécifique (cf § faux positifs).

*Il est toujours possible de vérifier la spécificité des anticorps par un immunoblot par exemple. Et même si la spécificité des anticorps est prouvée, ce profil sérologique est plutôt en faveur d'anticorps résiduels.*

*Reste le problème des syphilis latentes tardives à VDRL négatif, quelquefois évoquées dans les publications et dont le diagnostic est improbable, à moins que l'interrogatoire ne retrouve la notion de syphilis acquise dans le passé, documentée par des sérologies très positives diminuant dans le temps, cela en l'absence de tout traitement antibiotique.*

- De « faux positifs », en VDRL surtout (anticardiolipides), mais aussi en TPHA et FTA ont été décrits (**8, 9, 10**). Ces réactions correspondent à des taux faiblement positifs, voisins du seuil des techniques utilisées, et sont le plus souvent dissociées. Parmi les causes les plus fréquentes de fausses positivité on retrouve les infections bactériennes, virales ou parasitaires, les maladies auto-immunes et la grossesse.
- Il a été observé des « faux négatifs » en FTA (**11**), mais également une « négativation » totale du TPHA après traitement chez les patients séropositifs pour le VIH (**12**), alors que le TPHA reste en général positif après traitement tardif chez les patients immunocompétents.
- Se méfier d'un VDRL rendu négatif alors que les sérologies tréponémiques sont élevées (ex : TPHA  $\geq 10240$ ). Il peut s'agir d'un phénomène de zone c'est-à-dire un résultat faussement négatif en excès d'anticorps.

*Il suffit de diluer le sérum (dilutions de 2 en 2) pour voir apparaître une réaction positive.*

- A l'heure actuelle, il n'existe pas de technique sérologique permettant de faire la distinction entre tréponématoses endémiques (pian, bétel, pinta) et syphilis.

## RECOMMANDATIONS

1. Dans un contexte de contagé récent, un VDRL négatif et un TPHA négatif n'excluent pas le diagnostic de syphilis débutante.
2. Un contrôle sérologique sur un 2<sup>ème</sup> prélèvement est indispensable afin de suivre la cinétique des anticorps dans le temps.
3. En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de syphilis latente repose essentiellement sur l'interrogatoire qui doit retrouver la notion de syphilis acquise antérieurement chez le(la) patient(e) ou chez son(sa) partenaire (< 1 an pour la syphilis latente précoce), de sérologies antérieures positives ou d'une séroconversion documentée, de prise d'antibiotiques (ou non).
4. Dans le doute, il vaut mieux traiter le patient afin de couvrir une éventuelle syphilis latente et mettre en place un suivi sérologique.
5. Les sérologies de syphilis peuvent rester positives si le traitement est instauré tardivement.
6. C'est la diminution du VDRL qui permet de suivre l'efficacité du traitement.

Tableau. Les différents stades de la syphilis

Stade	Manifestations cliniques	Début des signes	Durée des signes	Remarques
Syphilis primaire	<b>Chancere</b> , adénopathies	<b>En moyenne 3 semaines après le début du chancre</b> (10-100 jours)	Le chancre peut persister 2 à 6 semaines	Régresse spontanément en l'absence de traitement
Syphilis secondaire	<b>Eruption cutanéomuqueuse</b> (tronc, visage, paumes, plantes) <b>avec parfois d'autres manifestations</b> (fièvre, arthralgies, polyadénopathies, méningite, hépatite, uvéite...)	<b>6 semaines à 6 mois après le début du chancre</b>	L'éruption peut durer quelques jours ou quelques semaines. En l'absence de traitement, on peut noter la survenue de plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques, pendant une période variable (1, 2 ans...)	Régresse spontanément en l'absence de traitement
Syphilis latente précoce	<b>Absence de signes cliniques</b>		Syphilis de moins d'un an d'évolution	
Syphilis latente tardive			Syphilis de plus d'un an d'évolution	
Syphilis tertiaire	Atteinte cutanée (gomes), atteinte neurologique (tabès, paralysie générale...), atteinte cardiovasculaire (aortite, anévrismes...)	Plusieurs années après le contag (10 ans ou plus)		Rare de nos jours, en particulier dans les pays industrialisés, (prise fréquente de traitements antibiotiques intercurrents)

## REFERENCES

1. **Couturier E., Dupin N., Janier M et coll.** Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. Bull Epid Hebdom 2001 ; 35-36 : 167-175
2. **Dupin N.** Syphilis – Aspects cliniques. BEH 2001 ; 35-36 : 170-2
3. **Young H.** 1992. Syphilis : new diagnostic directions. Int J STD AIDS. 3 (6) : 391-413.
4. **Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH.** Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin. Microbiol. Rev. 1995 ; 8 :1-21.
5. **Larsen SA, Pope V, Johnson RE, Kennedy EJ jr, editors.** A manual of tests for syphilis (9<sup>th</sup> edition). Washington DC : American Public Health Association. 1998.
6. **Schmidt BL, Ekijlalipour M, Luger A.** Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. J.Clin.Microbiol. 2000 ; 35-36 : 172-5
7. **Egglestone SI, Turner AJL.** Serological diagnosis of syphilis. Commun Dis Public Health 2000 ; 3 :158-62.
8. **Nandwani R., Evans DTP.** Are you sure it's syphilis. A review of false positive serology. Int. J. STD AIDS 1995 ; 6 :241-8.
9. **Peter C.R., Thompson M.A. Wilson D.L.** False positive reactions in the rapid plasma reagin card, fluorescent treponemal antibody absorbed and hemagglutination treponemal syphilis serology tests. J. Clin. Microbiol., 1979 ; 9 :369-72.
10. **Buchanan A., Haserick J.** FTA-Abs test in pregnancy ; a probable false positive reaction. Arch. Dermatol. 1970 ; 102 :322-5.
11. **Erbelding E.J., Vlahov D., Nelson K.E. et al.** Syphilis serology in human immunodeficiency virus infection: evidence for false-negative fluorescent treponemal testing.J.Infect.Dis. 1997 ; 176 : 1397-1400.
12. **Janier M. Chastang C., Spindler E. et al.** A prospective study of the influence of HIV status on the seroconversion of serological tests for syphilis. Dermatology 1999 ; 198 :362-9