

## I Revues générales

# Actualités sur les examens biologiques de la syphilis

**RÉSUMÉ :** La syphilis est une infection sexuellement transmissible dont l'incidence ne cesse d'augmenter en Europe. Bien que les manifestations cutanéomuqueuses soient reconnaissables, une confirmation biologique du diagnostic est nécessaire et permet également de suivre la guérison des patients après traitement. À l'heure actuelle, l'examen biologique de référence reste les tests sérologiques, mais de nouvelles méthodes de diagnostic direct permettent dorénavant de rattraper le diagnostic dans certaines situations cliniques complexes. De plus, une combinaison de plusieurs examens biologiques doit être utilisée dans les cas suspects de neurosyphilis et de syphilis congénitale.



**R. SALLE**

Service de Dermatologie générale et oncologique et CeGIDD, Hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, BOULOGNE-BILLAN COURT.

La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST) dont l'agent responsable est *Treponema pallidum sp. pallidum* (TP). Son incidence est en constante augmentation depuis le début des années 2000 en Europe, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. Ainsi, selon Santé Publique France (SPF), 4 100 syphilis précoces ont été diagnostiquées en France en 2022 au sein des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) dont 77 % chez des patients HSH [2]. Cette incidence est probablement sous-estimée car la syphilis n'est pas une maladie à déclaration obligatoire.

Classiquement, en l'absence de traitement, la syphilis évolue en une succession de stades cliniques (primaire, secondaire et tertiaire) séparés par des périodes de latence asymptomatiques (précoce et tardive) (**fig. 1**). Les principales manifestations cliniques sont cutanéomuqueuses. Le stade primaire est caractérisé par une exulcération (ou chancre) indurée, indolore et le plus souvent unique. Le stade secondaire, témoignant de la dissémina-

tion hématogène de TP, se caractérise par des éruptions diffuses : d'abord discrète et fugace (1<sup>re</sup> floraison) puis une plus marquée avec des lésions papuleuses, infiltrées, monomorphes, non confluentes souvent cuivrées et bordées par une collerette desquamative (2<sup>e</sup> floraison) [3]. À ce stade, des atteintes muqueuses, phanériennes et palmoplantaires sont souvent associées à l'éruption cutanée et peuvent parfois être isolées, complexifiant alors le diagnostic clinique. En parallèle, au cours de cette dissémination hématogène, TP peut atteindre le système nerveux central (neurosyphilis) et le placenta puis le fœtus chez les femmes enceintes (syphilis congénitale). Le stade tertiaire, caractérisé par des lésions cutanées à type de gommages, est devenu exceptionnel à notre époque.

À chaque stade de la syphilis, l'examen clinique peut être insuffisant pour porter le diagnostic. Par exemple, le chancre étant indolore, il peut passer inaperçu dans certaines localisations (muqueuses orales et anales). Dans la syphilis secondaire, plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués devant les éruptions cutanées successives. Ainsi, des examens biologiques complémen-

## Revue générale

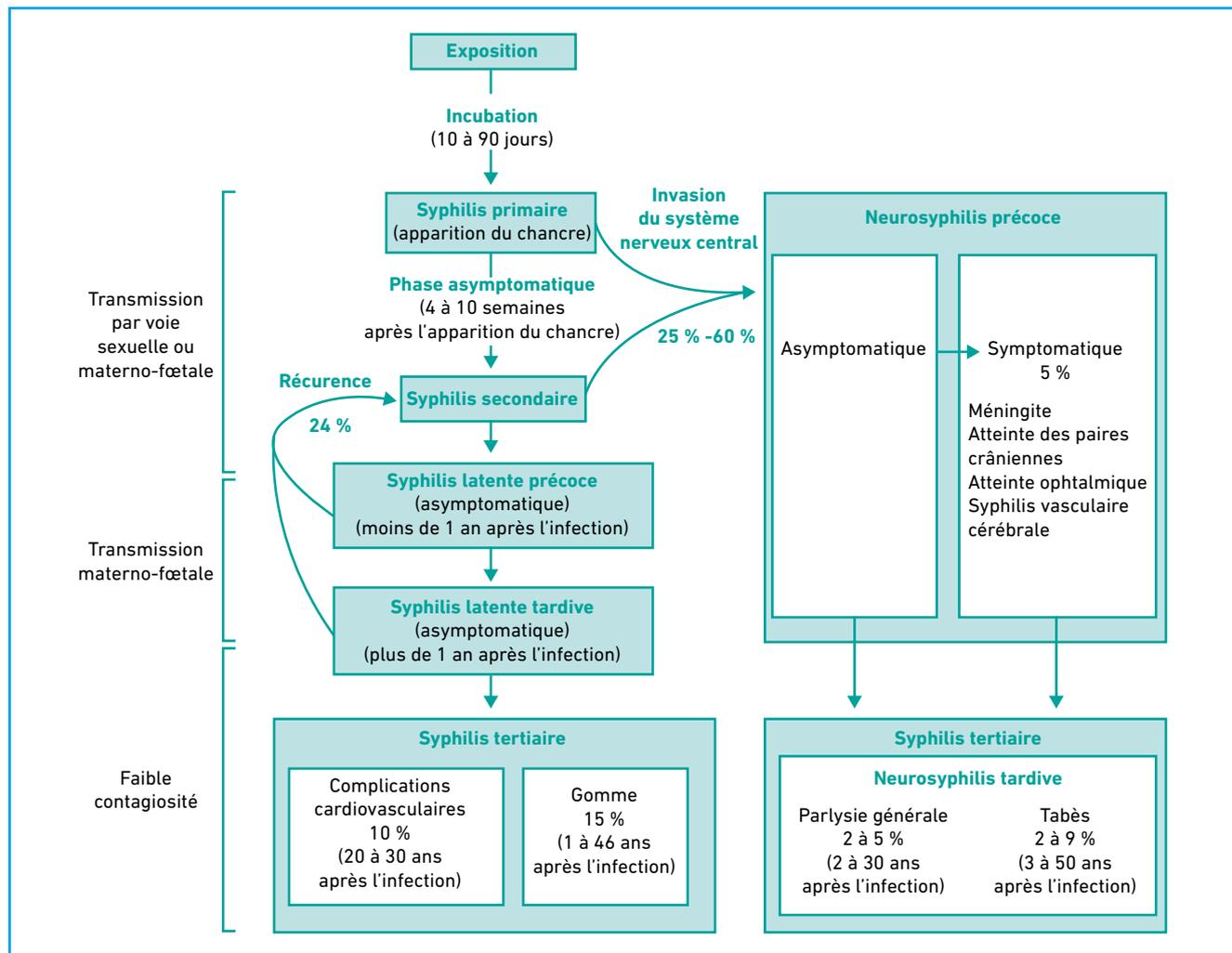


Fig. 1 : Histoire naturelle de la syphilis en l'absence de traitement [14].

taires sont indispensables pour confirmer le diagnostic de syphilis, et utiles pour s'assurer de la guérison après traitement. Dans cet article, nous allons détailler les différents tests sérologiques et les méthodes de détection directe dans le diagnostic de la syphilis, puis nous évoquerons les cas particuliers de la neurosyphilis et de la syphilis congénitale.

### Test sérologiques

#### 1. Tests tréponémiques

Les tests tréponémiques (TT) sont des tests qualitatifs effectués sur le sérum

pour détecter les anticorps (généralement IgG, mais parfois IgM) contre divers antigènes de TP, détectables 2 à 4 semaines après la contamination (fig. 2). À l'exception de la syphilis congénitale, la quantification du TT n'est pas utile pour le diagnostic ou la prise en charge de la syphilis en raison de leur faible corrélation avec l'activité de la maladie. De plus, les TT sont plus sensibles au début de l'infection mais restent positifs après la guérison, donnant lieu à une "cicatrice sérologique" [4]. C'est pour ces raisons que les TT ne peuvent pas être utilisés pour surveiller la réponse au traitement ou diagnostiquer une réinfection. Par ailleurs, ils ne permettent pas de distinguer

la syphilis des autres tréponématoses non vénériennes [5].

Les principaux TT disponibles sont :

- *T. pallidum haemagglutination test* (TPHA);
- *T. pallidum particle agglutination test* (TPPA), *fluorescent treponemal antibody absorption test* (FTA-abs test), *treponemal enzyme ImmunoAssay* (EIA) ou *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *chemiluminescence immunoassay* (CLIA);
- tests immunoblot IgM.

TPHA et TPPA sont des tests manuels, ils sont opérateur-dépendants mais

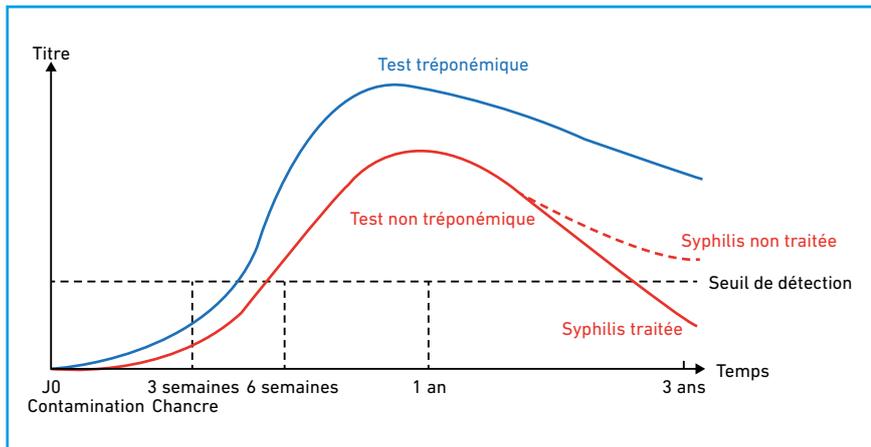


Fig. 2 : Évolution de la sérologie syphilitique en fonction des stades de la maladie.

bon marché et largement utilisés en Europe [3]. Les tests EIA/ELISA et CLIA sont de plus en plus utilisés car automatisés, mais ils restent coûteux et certains peuvent avoir une spécificité insuffisante [3]. Les immunoblot IgM sont utiles pour étayer un diagnostic de syphilis congénitale mais leur sensibilité est faible en cas de syphilis active et ils ne permettent pas de déterminer avec précision le stade de maladie. Enfin, le test FTA-abs est devenu obsolète car long, coûteux et difficile à interpréter.

**2. Tests non tréponémiques**

Les tests non tréponémiques (TNT) sont des tests quantitatifs non spécifiques qui utilisent un antigène complexe composé de cardioline, de lécithine et de cholestérol (tests lipoldiens, tests de

réacine) qui sont libérés par les cellules hôtes endommagées et les bactéries. Les examens disponibles sont le test *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), le test *Rapid Plasma Reagin* (RPR) et le *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST). Tous ces tests détectent un mélange d'IgG et d'IgM hétérophiles et sont effectués manuellement. Ils sont bon marché, simples d'utilisation et ont une sensibilité relativement élevée s'ils sont effectués correctement [3]. Le TNT se positive environ 6 semaines après l'infection (fig. 2). En l'absence de traitement, le titre atteint un pic entre 1 et 2 ans après l'infection et reste positif avec des titres faibles en cas de maladie très tardive. Les titres de TNT reflètent l'activité de la maladie et sont utilisés pour surveiller l'efficacité du traitement [3].

Des faux positifs biologiques sont possibles, dus à une réactivité croisée, secondaire à de nombreuses pathologies infectieuses et non infectieuses (tableau I). Des faux négatifs peuvent également se produire en cas de phénomène de prozone, où un titre élevé d'anticorps interfère avec la formation du complexe antigène-anticorps. Ce phénomène peut être résolu en diluant les échantillons d'au moins 1/16 [4]. Des tests RPR semi-automatisés ont été mis au point permettant un gain de temps et une diminution du risque de prozone mais ils doivent encore faire l'objet d'évaluations supplémentaires [3].

**3. Algorithme de diagnostic sérologique de la syphilis**

En France, l'algorithme "inversé" est utilisé : devant une suspicion de syphilis, un TT doit être demandé et, s'il est positif, un TNT est réalisé en complément. Dans la syphilis primaire, les tests se positivent après l'apparition du chancre et peuvent donc être négatifs (fig. 2). Une récente étude a montré que chez des patients avec une syphilis primaire prouvée par PCR, 24 % d'entre eux avaient un TNT négatif et 36 % d'entre eux avaient à la fois un TT et un TNT négatifs [6]. Dans la syphilis secondaire, les deux tests sont toujours positifs sauf situations exceptionnelles, telles que les immunodépresseurs humoraux profonds (traitement par rituximab par exemple) [7]. La négativation spontanée du TNT chez

Causes infectieuses			Causes non infectieuses		
Bactériennes	Virales	Parasitaires	MAI	Pathologies malignes	Autres
Tuberculose	VIH	Paludisme	LES	Cancers	Grossesse
Lèpre	MNI		SAPL	Hémopathies	Drogue IV
Leptospirose	Rougeole		Vascularite	Dysglobulinémie	Vaccination
Endocardite infectieuse	Hépatites virales		MICI		Hépatopathie chronique
Borréliose	Varicelle				
Brucellose	Oreillons				

VIH : virus de l'immunodéficience humaine, MNI : mononucléose infectieuse, MAI : maladies auto-immunes, LES : lupus érythémateux systémique, SAPL : syndrome des anti-phospholipides, MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, IV : intraveineuse

Tableau I : Principales causes infectieuses et non infectieuses de test non tréponémique faussement positif [4, 15].

## I Revues générales

	TT +	TT -
TNT +	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tréponématose active</li> <li>● Tréponématose récemment guérie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Syphilis primaire</li> <li>● Faux positif (<i>tableau I</i>)</li> </ul>
TNT -	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tréponématose guérie (cicatrice sérologique)</li> <li>● Tréponématose très récente</li> <li>● Syphilis tertiaire ancienne non traitée (exceptionnelle).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Absence de tréponématose</li> <li>● Tréponématose très récente</li> <li>● Tréponématose guérie traitée très précocement.</li> </ul>

TT : test tréponémique, TNT : test non tréponémique

**Tableau II :** Interprétation des tests sérologiques tréponémiques et non tréponémiques.

les patients atteints de syphilis tertiaire n'est pratiquement jamais observée. L'interprétation des tests sérologiques est détaillée dans le *tableau II*.

### 4. Tests rapide d'orientation diagnostique

Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) semblables aux TT ont été mis au point ces dernières années, parfois associés à des TROD VIH. Les premiers tests avaient une mauvaise sensibilité par rapport aux tests sérologiques classiques, mais certains des tests les plus récents ont montré de meilleures performances [8]. La sensibilité du TROD syphilis est d'environ 70 % en cas de syphilis primaire et 100 % en cas de syphilis secondaire. Il n'a cependant pas de valeur chez les patients ayant un antécédent de syphilis. Actuellement, les TROD ne sont pas recommandés dans le diagnostic de la syphilis en Europe [3]. Toutefois, en cas de disponibilité, ils permettent un diagnostic rapide de syphilis secondaire et sont particulièrement utiles avant l'accouchement, chez les femmes n'ayant pas été dépistées pendant la grossesse [3].

### Méthodes de détection directe

#### 1. Microscopie à fond noir

La microscopie à fond noir (MFN) a pendant longtemps été la méthode diagnostique de référence pour le diagnostic de la syphilis. Dans les centres experts, elle permet de visualiser directement le TP vivant après écouvillonnage d'un

chancre ou d'une lésion cutanée érosive. Cette méthode est particulièrement utile pour les patients atteints de syphilis très précoce, quand les tests sérologiques sont encore négatifs. Cependant, il s'agit d'une méthode très dépendante de l'expérience de l'opérateur et nécessitant un temps de réalisation inférieur à 20 minutes après le prélèvement pour s'assurer de la viabilité de TP. En outre, cet examen est peu spécifique sur les lésions buccales ou anales dû à la présence de spirochètes saprophytes, difficiles à distinguer de TP [4]. La MFN n'est donc plus recommandée en pratique courante et n'est plus à la nomenclature française [3].

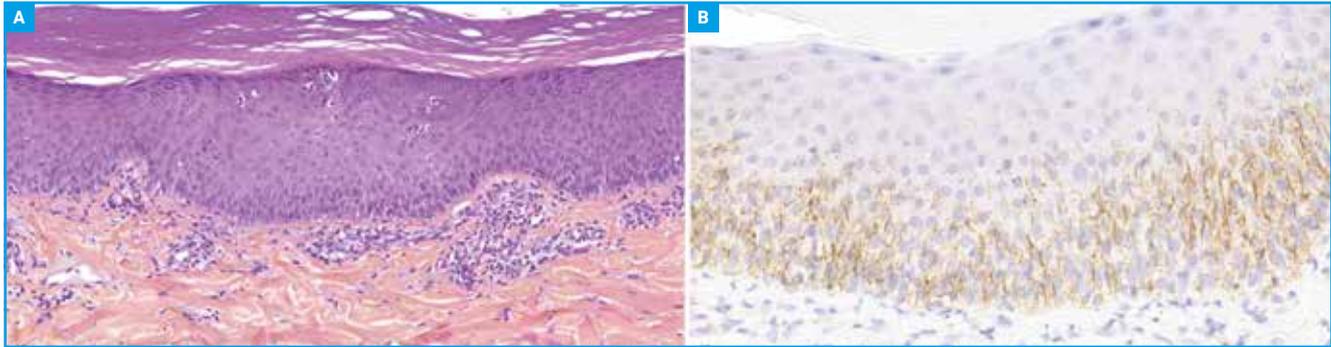
#### 2. Tests d'amplification des acides nucléiques

Depuis plusieurs années, des tests d'amplification des acides nucléiques (TAANs) ont été développés pour la détection de TP. À l'heure actuelle, les principales techniques sont des PCR nichées, des PCR quantitatives et des PCR de transcription inverse. Elles ciblent principalement les gènes de la lipoprotéine *T. pallidum* 47-kDA (*tpp47*) et de l'ADN polymérase I (*polA*) avec des sensibilités excellentes sur les prélèvements cutanéomuqueux (de 72 à 95 % selon les localisations) [4]. Comme la MFN, ces techniques ont l'avantage de permettre un diagnostic de syphilis chez des patients avec une infection très précoce [6]. Les TAANs permettent également de faire le diagnostic d'atteinte d'organe indépendamment du statut sérologique ou de substituer les sérologies en cas d'immunodépression humorale [7]. En outre, et contrairement

à la MFN, ces techniques ont d'excellentes spécificités allant de 97 % à 100 % selon les études, mêmes pour les lésions buccales et anales. En France, il existe plusieurs kits disponibles en fonction des laboratoires, parfois associés à la détection d'autres pathogènes responsables d'ulcération génitale comme *Haemophilus ducreyi* ou *Herpes simplex 1* et 2. Cependant, ces techniques n'étant pas encore à la nomenclature française, elles ne sont pas remboursées en ville. Il est toutefois possible d'envoyer des prélèvements au Centre national de référence des IST bactériennes – Laboratoire associée Syphilis (CNR syphilis) à l'hôpital Cochin à Paris pour détection de TP en PCR quantitative (9).

#### 3. Histologie et immunohistochimie

Les caractéristiques histologiques de la syphilis dépendent des lésions cliniques et du stade de la maladie [4]. Dans la syphilis primaire, l'épiderme est acanthosique et s'ulcère avec le temps, avec parfois une exocytose de polynucléaires neutrophiles. Le derme renferme un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire dense et présente une dilatation des capillaires sanguins. Dans la syphilis secondaire, l'histologie est variable. L'épiderme est soit peu modifié soit hyperplasique et renferme une exocytose de polynucléaires neutrophiles. Le derme peut présenter des modifications similaires à la syphilis primaire avec un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire dense, parfois associé à la présence de polynucléaires neutrophiles et d'une dilatation capillaire (*fig. 3*). Une réaction lichénoïde peut également être observée, de même que des modifications eczéma-



**Fig. 3.** A. Aspect histologique d'une lésion de syphilis secondaire. B. Mise en évidence de *Treponema pallidum* par immunohistochimie.

tiformes. Les spirochètes sont généralement visualisés dans l'épiderme entre les kératinocytes, parfois à la jonction dermo-épidermique et dans les parois des vaisseaux sanguins. La principale technique pour la mise en évidence de TP est l'immunohistochimie (IHC) utilisant des anticorps polyclonaux (**fig. 3**). En revanche, les colorations argentiques (comme la coloration de Warthin-Starry) ne sont plus utilisées en pratique du fait des difficultés d'analyse (risque de faux positifs avec l'aspect des dendrites pigmentées des mélanocytes mimant des spirochètes).

#### 4. Culture

Pendant de nombreuses années, le seul moyen d'isoler TP était l'inoculation d'échantillon clinique sur des lapins vivants. Depuis 2018, une technique de culture *in vitro* a été mise au point par Edmondson *et al.* mais elle n'est pas encore applicable en pratique clinique [10].

#### ■ Neurosyphilis

Le diagnostic de neurosyphilis peut s'avérer difficile en raison de la variabilité des symptômes neurologiques et/ou ophtalmologiques et de l'absence d'examen de référence à l'heure actuelle [4]. Pour établir un diagnostic de neurosyphilis, il est déjà nécessaire que les patients aient une sérologie sanguine évocatrice de syphilis avec une positivité du TT et du TNT. Le TNT peut

être négatif dans certains cas de neurosyphilis tardive. En revanche, la négativité du TT sanguin écarte le diagnostic de neurosyphilis. En complément des sérologies sanguines, plusieurs examens biologiques peuvent être réalisés sur le liquide céphalo-rachidien (LCR).

En premier lieu, la neurosyphilis est souvent associée à une pléiocytose ( $> 5$  ou  $10$  leucocytes/mm<sup>3</sup>) et à une protéinorachie ( $> 0,4$  g/L) avec des sensibilités proches de 90 % [11]. Cependant, ces anomalies sont peu spécifiques, particulièrement s'il existe une infection concomitante au VIH.

Le principal examen utilisé en routine est le dosage du VDRL dans le LCR car il a une excellente spécificité en l'absence de contamination sanguine. Toutefois, sa sensibilité faible, proche de 50 %, signifie qu'un VDRL négatif dans le LCR n'exclut pas le diagnostic de neurosyphilis [11]. De la même manière, il est possible de réaliser un TT sur le LCR car il s'agit d'un examen très sensible permettant d'éliminer le diagnostic de neurosyphilis en cas de négativité. En revanche, sa spécificité est médiocre due à un transfert passif des anticorps du sang au LCR [11]. Enfin, il est également possible de détecter TP au sein du LCR par PCR qui est une technique très spécifique mais moins sensible que le VDRL, dû à une présence transitoire du spirochète dans le système nerveux central. Ainsi, une PCR négative n'élimine pas le diagnostic de neurosyphilis. La PCR

peut aussi être pratiquée sur l'humeur aqueuse pour le diagnostic de syphilis oculaire isolée [12]. En pratique, il est utile d'associer deux tests dans le LCR, principalement le VDRL et la PCR, afin d'établir un diagnostic de neurosyphilis [11]. Ces examens sont réalisés en routine au CNR syphilis et des échantillons de LCR peuvent être adressés pour expertise.

#### ■ Syphilis congénitale

La confirmation d'une syphilis congénitale se fait par la mise en évidence de TP, principalement par PCR, à partir de différents prélèvements cliniques, bien que la MFN et l'IHC puissent être également utilisées en ce sens [3]. Le tissu placentaire, le liquide amniotique, l'écoulement nasal néonatal, le LCR et le sang peuvent être des échantillons appropriés pour la PCR avec des sensibilités et spécificités variables [13].

La suspicion d'une syphilis congénitale, en l'absence de mise en évidence de TP, peut être faite devant les manifestations cliniques du nouveau-né, des anomalies radiologiques des os longs ou l'utilisation de différents tests sérologiques [3]. À la naissance, un titre quatre fois plus important de TT ou de TNT chez le nouveau-né par rapport à la mère, sur des prélèvements sanguins faits simultanément, est évocateur du diagnostic [3]. Une multiplication par quatre ou plus du titre du TNT chez l'enfant dans les

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La syphilis est une infection sexuellement transmissible dont l'incidence ne cesse d'augmenter en France et en Europe.
- Le diagnostic de la syphilis est basé à la fois sur l'examen clinique devant des lésions cutanéomuqueuses évocatrices et sur des examens biologiques.
- Les tests sérologiques, comprenant un test tréponémique qui sera confirmé par un test non tréponémique en cas de positivité, restent la technique de référence pour le diagnostic biologique de la syphilis.
- Les méthodes de diagnostic direct, particulièrement la PCR, sont très utiles dans certaines situations cliniques où les tests sérologiques peuvent être mis en défaut.
- La combinaison de plusieurs méthodes biologiques doit être utilisée dans certaines situations particulières comme la neurosyphilis et la syphilis congénitale.

3 mois suivant la naissance permet également d'évoquer le diagnostic. Les autres examens réalisables sont le VDRL sur le LCR du nouveau-né et le dosage d'IgM anti-tréponème dans le serum du nouveau-né, car les IgM ne traversent pas le placenta contrairement aux IgG [4].

### Conclusion

En 2024 en France, le diagnostic de syphilis repose encore essentiellement sur les tests sérologiques au regard de manifestations cliniques évocatrices. L'utilisation de méthodes de diagnostic direct (et plus particulièrement la PCR) pour la mise en évidence de TP prend une place de plus en plus croissante dans les prises en charge. De plus, ces méthodes de diagnostic direct sont très utiles dans les atteintes particulières comme la neurosyphilis et la syphilis congénitale. En pratique, les médecins doivent utiliser les différents examens biologiques à leur disposition devant toute lésion muqueuse atypique ou éruption cutanée évocatrice afin de ne pas méconnaître le diagnostic de syphilis. Cette approche systématique

participera à un meilleur contrôle de l'épidémie de syphilis qui sévit actuellement en Europe.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GHANEM KG, RAM S, RICE PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med*, 2020;382:845-854.
2. SPF. Bulletin de santé publique VIH-IST. Novembre 2023. [Internet]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist-decembre-2023>
3. JANIER M, UNEMO M, DUPIN N *et al.* 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:574-588.
4. SATYAPUTRA F, HENDRY S, BRADDICK M *et al.* The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol*, 2021;59:e0010021.
5. FORRESTEL AK, KOVARIK CL, KATZ KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:17-28.
6. HEMBERT R, SALLE R, GRANGE PA *et al.* Evaluation of the usefulness of routine molecular biology for the diagnosis of primary syphilis by assessing the serological status of patients with PCR-confirmed syphilitic ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
7. LEFEUVRE C, CROUÉ A, ABGUEGUEN P *et al.* Serological diagnosis of secondary syphilis in a Rituximab-treated patient: an emerging diagnostic challenge? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e350-352.
8. GLIDDON HD, PEELING RW, KAMB ML *et al.* A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect*, 2017;93:S3-15.
9. SALLE R, MAYSLECH C, GRANGE PA *et al.* Specific detection of *Treponema pallidum* in clinical samples: validation of a qPCR assay combining two genomic targets. *Sex Transm Infect*, 2022;sex-trans-2021-055364.
10. EDMONDSON DG, HU B, NORRIS SJ. Long-Term *In vitro* Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio*, 2018;9.
11. SALLE R, GRANGE PA, OLLAGNIER G *et al.* Comparison of molecular and serological assays on cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurosyphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:390-394.
12. MÜLLER M, EWERT I, HANSMANN F *et al.* Detection of *Treponema pallidum* in the vitreous by PCR. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:592-595.
13. GAREL B, GRANGE P, BENHADDOU N *et al.* Congenital syphilis: A prospective study of 22 cases diagnosed by PCR. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:696-703.
14. Documents de référence - CNR des IST bactériennes [Internet]. Available from: <https://www.cnr-ist.fr/documents-de-reference-2.html>
15. Item 158 – UE 6 Infections sexuellement transmissibles (IST). *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:S73-87.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.