

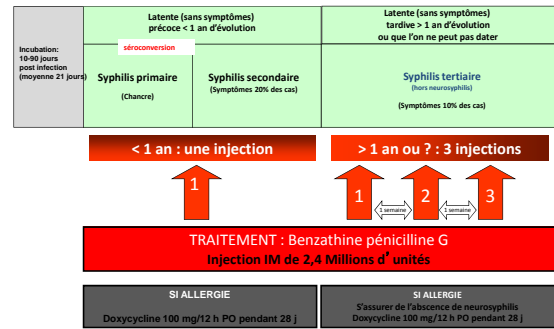
# Interpréter la sérologie Syphilis en 2019

3<sup>ème</sup> journée d'infectiologie périnatale  
« IST et grossesse »  
ESPACE DIDEROT  
Paris 25 Janvier 2019

Dr Anne Bianchi  
Laboratoire départemental de Seine-Saint-Denis  
41 Ave de Verdun  
93140 SOUSSEY  
abianchi@seinesaintdenis.fr



## Histoire naturelle et traitement de la syphilis



## Quand faire une recherche de syphilis?

Recommandations pour le dépistage de la syphilis par la Haute Autorité de Santé. 2007

### Personnes à risque :

1. signe clinique évocateur
2. comportement sexuel à risque de la personne ou bien de son partenaire :  
*diagnostic ou antécédents récent de gonococcie ou d'infection par le VIH, prostitution, rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires, HSH, viol.*
3. *Migrants en provenance de pays d'endémie (Europe de l'Est...).*
4. Prisonniers?

**Dépistage systématique chez la femme enceinte**

**Suspicion de syphilis congénitale**

## Tests de diagnostic sérologique de treponematoses

**TT**  
Test Tréponémique

- TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
- TPPA : Treponema pallidum Particle Agglutination test
- TPLA : Treponema pallidum Latex Agglutination test
- FTA ABS : Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test
- EIA : Enzymeimmunoassay ou ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
- CIA ou CA ou CLIA : Chemiluminescent Immuno assay
- MFI : Multiplex Flow immunoassay

### IMMUNOEMPREINTE

- WB : Western Blot ou IB : Immuno Blot
- ILA : Immunoline assay

*TPI treponema pallidum immobilisation = test de Nelson qui ne se fait plus*

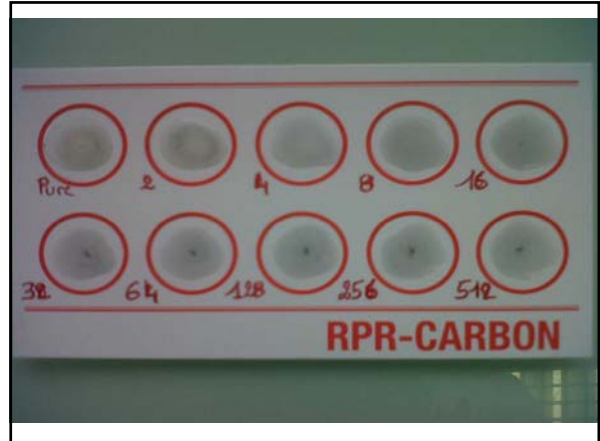
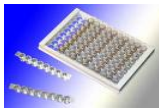
**TNT**  
Test Non Tréponémique

- VDRL : Veneral Disease Research Laboratory
- RPR : Rapid plasma reagin

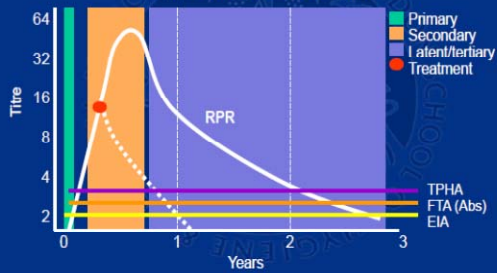
## TT répondant mieux aux normes de qualité

**ELISA/EIA/CLIA**

Adapté aux grandes séries.  
Réalisation et lecture automatisée  
Traçabilité



## Syphilis: serology



D'après David Mabey ; London School of Hygiene and Tropical Medicine-2015

## Sérologie tréponémique : faux positifs

### TNT : VDRL ou RPR

- dommage tissulaire transitoire lors d'infections tel que hépatite virale, mononucléose infectieuse, toxoplasmose, paludisme, borréliose

-dommage tissulaire persistant lors de maladies auto-immunes : Lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde

-augmentation des auto-anticorps liée à l'âge

- dysprotéïnémies : myélomes, Waldenström...

- grossesse

- toxicomanie intraveineuse

### TT

- Souvent transitoire et d'origine non identifiée

- Réaction croisée avec la maladie de Lyme, la lèpre lépromateuse, la leptospirose, ...

## Sérologie tréponémique

Rien ne permet de différencier une infection à *Treponema pallidum* d'une tréponématose endémique :

- Pian (Toutes les régions chaudes et humides)
- Bejel (Afrique sub-saharienne, Maroc, Afghanistan, Iran)
- Pinta (Mexique, Amérique centrale et Amérique du Sud)



Même si la notion de séjour en pays endémique écarte à priori une syphilis le traitement de la femme enceinte est fortement recommandé (lui donner un certificat pour ne pas répéter le problème à chaque grossesse et contrôler son partenaire)

## Syphilis primaire

A évoquer systématiquement devant :  
une **ulcération génitale, buccale ou anale**



Société Française de Dermatologie  
Section MST-SEDA

chancres primaires typiques

## Syphilis primaire : sérologie

- Période de séroconversion où la sérologie est peu sensible.
- A ce stade la sérologie permettra d'avoir un T0 pour le suivi du traitement.
- L'expérience en CeGIDD a démontré le peu de sensibilité et spécificité de la recherche d'IgM dans ce contexte..
- Les « nouveaux » tests ELISA se positivent plus précocement que les TT classique et que les TNT

## Syphilis latente précoce : diagnostic sérologique

- TT (ELISA,EIA,CLIA..) et TNT(VDRL,RPR...)  
**POSITIFS**
- Titres très élevés du TNT

## Syphilis latente tardive : diagnostic sérologique

- TT (ELISA,EIA,CLIA..) et TNT(VDRL,RPR...) **POSITIFS**
- Titres variables du TNT

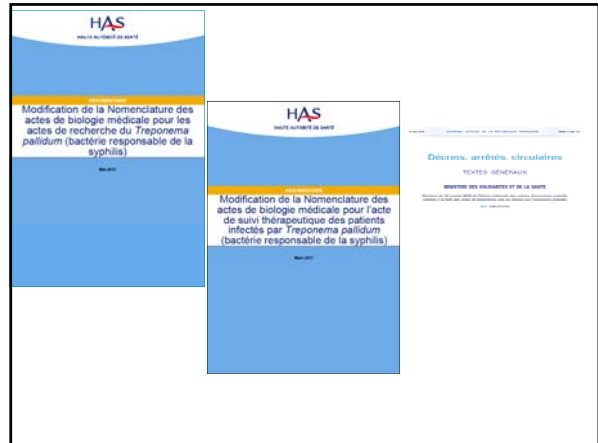
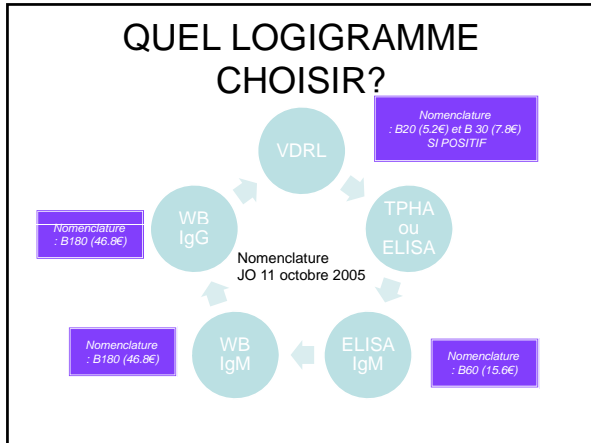


Lésions buccales évocatrices de  
syphilis secondaire:

- plaques fauchées
- érosions
- perlèche unilatérale

## Syphilis secondaire : diagnostic sérologique

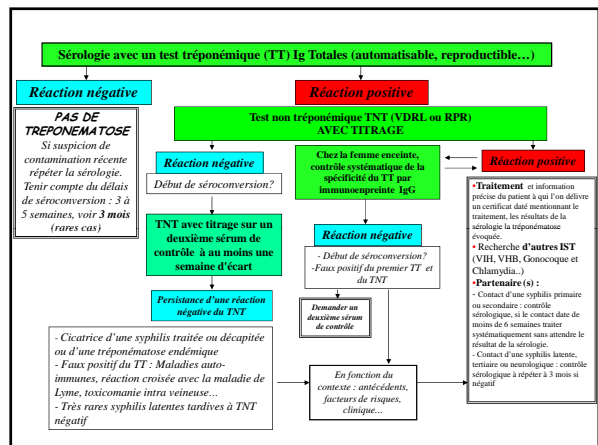
- TT (ELISA,EIA,CLIA..) et TNT(VDRL,RPR...) **POSITIFS**
- Titres très très élevés du TNT



8 juin 2018 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 17 sur 127

2. Au chapitre 7 IMMUNOLOGIE, sous chapitre 7-04 - Sérologie bactérienne. Les actes 1326 et 1327 sont supprimés. La rubrique Syphilis est modifiée comme suit

Code	Description	Tarif
1256	Test tréponémique (TT) - Recherche des Ig Totales par EIA. La prise en charge de cet acte est limitée au dépistage de la syphilis. Si le test 1256 est négatif, il convient de ne pas réaliser d'autres tests.	0 30
1257	En cas d'acte 1256 positif. Test non tréponémique (TNT) avec tirage (VDRL, RPR, ...) Si le test 1257 est négatif, il s'agit d'un défaut de séroconversion. Asses le biologiste médical réalisant un nouveau TNT (avec tirage) dans un délai compatible avec la détention d'une éventuelle séroconversion.	0 30
1258	En cas de suspicion de séroconversion, nouveau TNT	0 30
1259	En cas de suivi tréponémique, TNT avec tirage : - équivalent sérologique - équivalent sérologique La prise en charge de l'acte 1259 est limitée aux suivis sérologiques après traitement des sujets atteints. - En cas de syphilis précoce : contrôle à 3, 6, 12 et 24 mois. - En cas de syphilis tardive : contrôle à 6, 12 et 24 mois. Une négativation chez les patients VIH positifs et la femme enceinte. Une négativation, suivie d'une diminution du titre de 4 fois des A <sub>2</sub> du TNT confirme une guérison. Une augmentation par quatre du titre des A <sub>2</sub> du TNT permet de poser le diagnostic d'une récontamination.	0 30
1250	Western Blot ou Immuno Blot Ig G Le biologiste réalise systématiquement l'examen 1250 si les actes 1256, 1257 et 1258 sont positifs chez une femme enceinte. La prise en charge est limitée à la femme enceinte si les actes 1256, 1257 et 1258 sont positifs.	0 180
1330	Recherche des Ig M chez l'enfant Par EIA. La prise en charge de l'acte 1330 est limitée à la recherche chez l'enfant d'une syphilis congénitale. Si l'acte 1330 est positif, confirmation par l'acte 1251.	0 30
1251	Western Blot ou Immuno Blot Ig M la prise en charge est limitée à la recherche chez l'enfant d'une syphilis congénitale	0 180



## Le TT et le TNT positifs



Faut il faire des tests de confirmation ?

## Le TT et le TNT positifs



Dans les populations où la prévalence est faible même un test très spécifique à une VPP très faible et tout résultat positif doit être confirmé par un test de confirmation

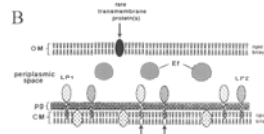
POPULATION à très faible prévalence = 0.005 % (femme enceintes)  
pour un nombre de 1.000.000 dépistages faits par an  
(50 cas dans cette population) on aura 450 faux positifs

## Faire un test de confirmation chez la femme enceinte !

- car il existe des faux positifs TNT pendant la grossesse
- car la valeur prédictive positive des résultats couplés d'un TT et d'un TNT est faible étant donné la faible prévalence en France de la syphilis chez la femme
- Car l'annonce d'une syphilis dans ce contexte est grave



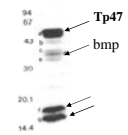
Cryofracture en microscopie électronique



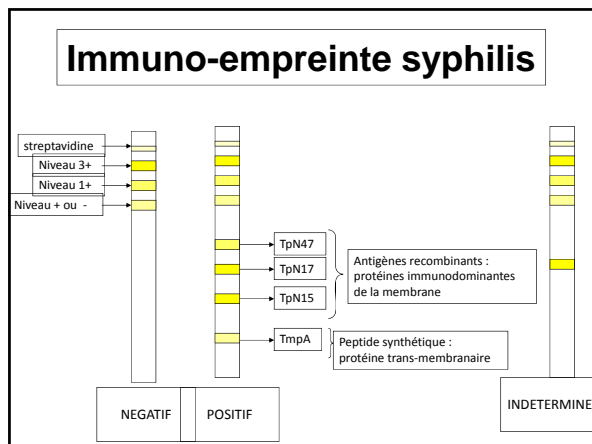
### Ultrastructure de *T. pallidum*

- membrane externe (OM)
- membrane cytoplasmique (CM),
- fine couche de peptidoglycane (pg)
- flagelles periplasmique (Ef).

### Analyse par Western blot des protéines membranaires



Major membrane antigens of *T. pallidum* are lipoproteins. Immunoblot analysis probed with human syphilitic serum of *T. pallidum* polypeptides after Triton X-114 phase partitioning of Triton-purified organelles. Major polypeptides detected in the detergent phase are labeled a to g.



### Recherche d'IgM

- Bien documentée dans la syphilis fœtale et néonatale
- Manque de sensibilité et spécificité du WB ou de l' ELISA

Rawstron and all. Evaluation of a Treponema pallidum-specific IgM enzyme immunoassay and Treponema pallidum western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. Sex. Transm Dis 2004 ; 31 (2) : 123-6

### Suivi sérologique sur le TNT

-Syphilis précoce contrôle à 3, 6 et 12 mois. Plus fréquemment chez les patients VIH positifs et la femme enceinte. Une négativation ou une diminution du titre de 4 fois (sur sérums testés en parallèle) confirme une guérison.

-Syphilis tardive contrôle à 6, 12 et 24 mois. Persistance possible d'un TNT positif surtout si le titre est <32 avant traitement

-Une augmentation du titre de 4X (si possible sur des sérums testés en parallèle) est en faveur d'une re-contamination ou réactivation (?)

### Problème des re-contaminations avant négativation du TNT

- Suivre régulièrement le TNT :  
Une augmentation du titre de 4 X du TNT est en faveur d'une re-contamination. Les sérums sont testés en parallèle

## Conclusion sur la sérologie

- Toute personne ayant un TT et un TNT positifs, même à des taux faibles, doit être traitée si l'on n'a pas la certitude d'un traitement bien conduit suivi d'une absence de risque de re-contamination.
- Un test de confirmation par Immunoblot IgG est « indispensable » chez la femme enceinte ayant un TT et un TNT positifs
- La recherche d'IgM se limiter au diagnostic de syphilis congénitale chez le nouveau né



### SYPHILIS

Bien qu'un diagnostic basé sur des données purement historiques soit toujours discutable, il est fort probable que les personnages historiques suivants - classés par leur date de naissance - aient été victimes de la maladie. Les personnes signalées par une **typographie en gras** ont **soit fait part de leur maladie dans leur journal intime, soit été formellement identifiées comme malades**.

•1451 <a href="#">Christophe Colomb</a>	•1809 <a href="#">Charles Darwin</a>	•1864 <a href="#">Henri de Toulouse-Lautrec</a>
•1470 <a href="#">Charles VIII de France</a>	•1809 <a href="#">Edgar Allan Poe</a>	•1868 <a href="#">Scott Joplin</a>
•1471 <a href="#">Albrecht Dürer</a>	•1818 <a href="#">Mary Todd Lincoln</a>	•1870 <a href="#">Léonine</a>
•1485 <a href="#">Hernán Cortés</a>	•1818 <a href="#">Robert Schumann</a>	•1880 <a href="#">Gustave Flaubert</a>
•1491 <a href="#">Henri VIII d'Angleterre</a> et cinq de ses épouses	•1821 <a href="#">Fedor Dostoïevski</a>	•1879 <a href="#">Joseph Staline</a>
•1492 le pape <a href="#">Alexandre VI</a>	•1821 <a href="#">Charles Baudelaire</a>	•1882 <a href="#">James Joyce</a>
•1494 <a href="#">François I<sup>er</sup> de France</a>	•1828 <a href="#">Léon Tolstoj</a>	•1889 <a href="#">Adolf Hitler</a>
•1516 <a href="#">Marie I<sup>re</sup> d'Angleterre</a> , fille d'Henri VIII	•1832 <a href="#">Edouard Manet</a>	•1891 <a href="#">Henry Miller</a>
•1530 <a href="#">Ivan le Terrible</a>	•1844 <a href="#">Friedrich Nietzsche</a>	•1899 <a href="#">Al Capone</a>
•1533 <a href="#">Elisabeth I<sup>re</sup> d'Angleterre</a>	(diagnostic contesté)	•1909 <a href="#">Howard Hughes</a>
•1537 <a href="#">Edouard VI d'Angleterre</a> fils d'Henri VIII	•1848 <a href="#">Paul Gauguin</a>	et un certain nombre d'actrices
•1606 <a href="#">William Davenant</a>	•1850 <a href="#">Guy de Maupassant</a>	qu'il fréquenta
•1756 <a href="#">Wolfgang Amadeus Mozart</a>	•1853 <a href="#">Vincent Van Gogh</a>	•1911 <a href="#">Randolph Churchill</a>
•1769 <a href="#">Napoleon I<sup>er</sup></a>	•1854 <a href="#">Arthur Rimbaud</a>	•1928 <a href="#">Ili Amin Dada</a>
•1770 <a href="#">Ludwig van Beethoven</a>	•1854 <a href="#">Oscar Wilde</a>	•1932-1972 Les patients de
•1774 <a href="#">Meriwether Lewis</a>	•1856 <a href="#">Woodrow Wilson</a>	<a href="#">l'étude Tuskegee sur la syphilis</a>
•1782 <a href="#">Niccolò Paganini</a>	•1862 <a href="#">Georges Feydau</a>	
•1797 <a href="#">Franz Schubert</a>		
•1797 <a href="#">Gaetano Donizetti</a>		
•1797 <a href="#">Heinrich Heine</a>		
•1809 <a href="#">Abraham Lincoln</a>		