
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Recommandations de prise en charge des personnes ayant une syphilis

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Recommandations de prise en charge des personnes ayant une syphilis
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Réactualisation du traitement de la syphilis
Cibles concernées	Professionnels de santé (infectiologues, dermatologues, médecins généralistes, gynéco-obstétriciens, bactériologistes, internistes)
Demandeur	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Charles Cazanave, Pr Pierre Delobel, Dr Sébastien Fouéré, M. Alexandre Pitard
Recherche documentaire	M. Aurélien Dancoisne
Auteurs	Dr Mathilde Pugès
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 10 avril 2025
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
 Haute Autorité de santé – Service communication information
 5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
 © Haute Autorité de santé – avril 2025

Sommaire

Préambule	5
1. Quelle est la prise en charge thérapeutique des différentes formes de syphilis ?	6
1.1. Syphilis précoce	7
1.2. Syphilis tardive	11
1.3. Neurosyphilis, syphilis ophtalmologique et otosyphilis	14
1.4. Syphilis tertiaire et cardiovasculaire	21
1.5. Syphilis et grossesse	23
1.5.1. Syphilis chez la femme enceinte	23
1.5.2. Syphilis congénitale	27
2. Quelles sont les mesures associées au traitement de la syphilis ?	30
2.1. Tolérance clinique du traitement antibiotique	30
2.1.1. Prise en charge antalgique lors de l'injection	30
2.1.2. Surveillance après l'injection	31
2.1.3. Mesures associées aux autres thérapeutiques	32
2.1.4. Prise en charge de la réaction de Jarisch-Herxheimer	32
2.2. Quelle prise en charge pour les partenaires sexuels ?	33
2.2.1. Quelle définition temporelle des partenaires à risque ?	33
2.2.2. Dépistage et/ou traitement des partenaires	35
2.2.3. Combien de temps protéger les rapports après le traitement d'une syphilis ?	39
3. Quelle surveillance biologique après le traitement et intérêt du retraitement ?	41
Références bibliographiques	45
Participants	46
Abréviations et acronymes	47

Préambule

Contexte

Malgré l'absence de déclaration obligatoire, l'épidémie de syphilis est suivie par Santé publique France via les données des CeGIDD et du réseau sentinelle chez les médecins généralistes. Elle est stable depuis 2016 dans les CeGIDD (3 300 cas en 2021), mais elle semble augmenter en 2021 en médecine générale (9 291 cas en 2021, + 42 %). La majeure partie des cas est diagnostiquée à un stade précoce.

Prévention

La santé sexuelle est un tout, et le diagnostic d'IST peut être traumatisant. Le traitement médicamenteux d'une IST ne saurait résumer sa prise en charge. Le patient atteint d'une syphilis doit bénéficier des conseils appropriés en matière de prévention de toutes les IST, des violences sexuelles et de la grossesse, et se voir proposer, le cas échéant, une orientation facilitée vers des dispositifs tels que la PrEP VIH, les traitements post exposition, ou les centres d'orthogénie. On y ajoutera lorsque c'est adapté une proposition d'aide à la notification au partenaire.

Enjeux

Enjeux pour les patients

Améliorer la prise en charge thérapeutique des différentes formes de syphilis

Enjeux de santé publique

Améliorer le traitement des patients atteints de syphilis et de leurs partenaires, et ainsi diminuer le taux de contamination et d'infection

Patients concernés

Patients atteints de syphilis quel qu'en soit le stade ou ayant eu un rapport sexuel avec un partenaire infecté par la syphilis

Professionnels concernés

Tout professionnel de santé amené à prendre en charge une infection syphilitique

Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants :

- Actualiser les connaissances sur le traitement de la syphilis depuis les recommandations françaises de la Société Française de Dermatologie de 2016 et les recommandations européennes de 2020

Questions

- Quelle est la prise en charge thérapeutique des différentes formes de syphilis ? Syphilis précoce, tardive, neurosyphilis, syphilis ophtalmologique et otosyphilis, syphilis cardiaque, femme enceinte, syphilis congénitale, syphilis tertiaire
- Tolérance clinique du traitement antibiotique : prise en charge antalgique lors de l'injection, surveillance après l'injection, prise en charge de la réaction de Jarisch-Herxheimer
- Quelle prise en charge pour les partenaires sexuels ? Définition temporelle des partenaires à risque, dépistage et /ou traitement des partenaires, combien de temps protéger les rapports
- Surveillance biologique après le traitement et intérêt du retraitement en cas d'échec sérologique

1. Quelle est la prise en charge thérapeutique des différentes formes de syphilis ?

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	oui	Dépistage, traitement et suivi de la syphilis	oui	oui	R : non précisé V : non précisé
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Non précisé	Traitement de la syphilis	Non	Oui	R : non précisé V : non précisé
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	oui	Dépistage, traitement et suivi de la syphilis	Oui	oui	R : oui V : oui
Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	Oui	Dépistage, traitement et suivi de la syphilis	Oui	Non	R : non précisé V : non précisé
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021					

1.1. Syphilis précoce

Le terme syphilis précoce regroupe les syphilis primaires, secondaires et latentes évoluant depuis moins d'un an.

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation			
		Traitement de 1ère ligne	Alternative	Allergie Pénicillines	Risque hémorragique
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse)	Procaïne pénicilline 600 000 UI IM pendant 10–14 j	Doxycycline 200 mg PO pendant 14 j (en 1 ou 2 prises)	Ceftriaxone 1g IV pendant 10 j, ou Doxycycline 200 mg PO pendant 14 j (en 1 ou 2 prises)
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI IM 2 doses en une fois ou à une semaine d'intervalle, soit 4,8 M UI en tout	Procaïne pénicilline 800 000 UI IM /j pendant 15 j OU ceftriaxone 500 mg à 1 g/j, IM ou IV pendant 10 j	Doxycycline 200 mg PO pendant 15 j (en 2 prises)	
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse)	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j Tests cutanés et proposer une induction de tolérance	
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Benzathine pénicilline G Adultes : 2,4 M UI en IM en une seule dose Enfants : 50 000 UI/kg, max 2,4 M UI		Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j Ou tétracycline 500 mg 4/j PO pendant 14 j Ou ceftriaxone 1g/j IM ou IV pendant 10 j Tests cutanés et proposer une induction de tolérance	
Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j	

			(Ou tétracycline 500 mg 4 /j PO) Ou ceftriaxone 1g IM ou IV pendant 10 j Ou amoxicilline 1,5–3 g/j en 3/j +/- 0,5–1,5 g/j probénécide pendant 2-4 sem.	(Ou tétracycline 500 mg 4/j PO) Ceftriaxone 1 g IM ou IV pendant 10 j	
--	--	--	--	--	--

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses.

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Li 2020 (6)	Revue systématique et méta-analyse	Comparer l'efficacité de l'azithromycine et de la pénicilline G dans le traitement de la syphilis précoce	A : essais contrôlés randomisés comparant le traitement par azithromycine 500 mg ou 1g pendant 14 j à la pénicilline G P : patients atteints de syphilis précoce : primaire, secondaire ou latente	Réponse à M3, M6, M12, taux de récurrence, taux d'échec, sérum fixation rate	639 patients, 335 traités par azithromycine et 304 par pénicilline IM ou PO Pas de différence significative (DS) entre les 2 traitements sur tous les critères

Tableau 3 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Traitement testé	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Etudes prospectives							

Randomisées							
Stafylis et al. 2021 (7) USA	Ouverte, non comparative	Hommes et Femmes non enceintes ≥ 18 ans, RPR $\geq 1/8$	Céfixime 400 mg 2/j pendant 10 j	Benzathine benzylpénicilline G (BPG) 2,4 M UI IM 1 dose	≥ 4 fois du titre de Rapid Plasma Reagin (RPR) à M3 ou M6	58 patients, tous VIH+, 27 céfixime, 31 BPG, 15 et 15 en per protocole Efficacité du céfixime en per protocole : 87 % (IC 95 69–100 %; 13/15) vs 93 % (IC 95 81–100 %; 14/15) pour BPG Mais en ITT céfixime = 56 % (IC 95 37–74 %; 15/27) vs BPG = 81 % (IC 95 67–95 %; 25/31) Un seul rash 4 h après prise de céfixime	C-4 Etude préliminaire de faible effectif non comparative, étude de non-infériorité à venir Le céfixime pourrait être une alternative dans le traitement de la syphilis précoce
Zengarini et al. (8) 2022	Rétrospective monocentrique Score de propension	Syphilis précoces (SP) ou tardives (ST), symptomatiques ou latentes	Doxycycline 14 j (SP) ou 28 j (ST)	BPG 2,4 M UI en 2 injections le même jour (SP) ou 3 injections à 1 semaine d'intervalle (ST)	Négativation ou diminution ≥ 4 fois du RPR à M24	Dans chaque groupe : 41 patients appariés (24 SP/17 ST)	C-4 Pas de différence significative entre les 2 groupes à M12 ni M24 Analyse en sous-groupe, syphilis tardives : DS, BPG semble être plus efficace

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement des syphilis précoces, qu'elles soient latentes, primaires ou secondaires, doit reposer sur la benzathine pénicilline G (BPG), à la posologie de 2,4 M UI en IM dans le muscle fessier ou dans le muscle deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières. Le traitement peut se faire en 1 ou 2 injections, une dans chaque fesse ou dans chaque deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières (Grade B).

Si la BPG n'est pas disponible, elle peut être remplacée par de la doxycycline 200 mg par voie orale pendant 14 j, en 1 à 2 prises (Grade C). L'autre bêtalactamine recommandée en première intention dans le consensus européen, la procaïne pénicilline G, n'est pas disponible en France.

En cas d'allergie aux pénicillines, un traitement par doxycycline 200 mg par voie orale pendant 14 j est préconisé, en 1 à 2 prises (Grade C). Il faut prévoir une consultation en allergologie afin de confirmer ou non l'allergie à la pénicilline (AE).

Si le patient présente des troubles de la coagulation ou un traitement anticoagulant contre-indiquant les injections intra-musculaires et donc le traitement par BPG, il peut alors être remplacé en première intention par la doxycycline, et en seconde intention par de la ceftriaxone 1 g en IV par jour pendant 10 jours (Grade C).

Une méta-analyse récente n'a pas montré de différence significative entre le traitement par BPG et par azithromycine par voie orale (500 mg ou 1 g pendant 14j). Cependant, l'indication de l'azithromycine dans cette indication semble peu pertinente en France. En effet, le taux de mutation conférant une résistance aux macrolides de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* est élevé en France (75 % des 299 prélèvements amplifiés portaient la mutation A2058G dans une étude publiée en 2023 sur des prélèvements collectés entre 2010 et 2022). De plus, les patients atteints de syphilis sont susceptibles d'être porteurs d'autres microorganismes responsables d'IST susceptibles d'acquérir une résistance aux macrolides (*Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*...) (AE).

B	Le traitement de la syphilis précoce repose sur la benzathine pénicilline G : 2,4 M UI en IM en une ou deux injections
C	En cas d'allergie aux pénicillines, traitement par doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours en une à deux prises
C	En cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant contre-indiquant les injections IM, deux alternatives possibles : en première intention, doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours en une à deux prises et en deuxième intention ceftriaxone 1 g IV pendant 10 j
AE	En cas d'allergie aux pénicillines, proposer une consultation d'allergologie

1.2. Syphilis tardive

Le terme syphilis tardive regroupe les syphilis secondaires et latentes évoluant depuis plus d'un an ou d'ancienneté inconnue (5). Ces infections tardives nécessitent un traitement prolongé, probablement car les tréponèmes ont un cycle de réplication plus lent dans les formes tardives (4, 5).

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation			
		Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement 1 ^{ère} ligne non disponible	Allergie Pénicillines	Risque hémorragique
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse), à J1, J8 et J15	Procaïne pénicilline 600 000 UI IM pendant 17-21 j	Doxycycline 200 mg PO pendant 21-28 j (en 1 ou 2 prises) Proposer une induction de tolérance	Doxycycline 200 mg PO pendant 21-28 j (en 1 ou 2 prises)
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI IM 2 doses en une fois, à 3 reprises à une semaine d'intervalle, soit 3 doses de 4,8 M UI	Procaïne pénicilline 800 000 UI IM /j pendant 20 j	Doxycycline 200 mg PO pendant 30 j (en 2 prises)	
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse), à J1, J8 et J15	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 28 j	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 28 j Tests cutanés et proposer une induction de tolérance	
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021			Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 14 j Ou tétracycline 500 mg 4/j PO pendant 14 j Ou ceftriaxone 1g/j IM ou IV pendant 10 j Tests cutanés et proposer une induction de tolérance	

Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	3 injections de Benzathine pénicilline G 2.4 MU à J1, J8 et J15 Délai max de 10-14 j entre les injections sinon recommencer tout le protocole	Doxycycline 100 mg 2/j PO pendant 28 j (ou tétracycline 500 mg PO 4/j) Ou amoxicilline 1,5–3 g/j en 3/j +/- 0,5–1,5 g/j probénécide pendant 4-8 sem (pas si grossesse : mauvaise efficacité pour prévention syphilis congénitale)		
--	----------------------------------	--	--	--	--

Tableau 4 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Girma et al. 2022 (11) Ethiopie	Prospectif, comparatif, ouvert, randomisé	VIH + > 18 ans avec syphilis latente (précoce, tardive, indéterminée)	Doxycycline 100 mg x 2 PO pendant 28 j vs BPG 2,4 M UI 1/sem. pendant 3 semaines	Réponse sérologique à M12 et M24	31 patients inclus, 41,9 % BPG, 58,1 % Doxycycline, pas de DS	B Faible effectif

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement des syphilis tardives doit reposer sur la BPG, à la posologie de 2,4 M UI en IM dans le muscle fessier ou dans le muscle deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières, trois injections à une semaine d'intervalle. Le traitement peut se faire en une injection de 2,4 M UI ou deux injections de 1,2 M UI, une dans chaque fesse ou dans chaque deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières (Grade C). Si ce traitement de référence n'est pas disponible, la BPG peut alors être remplacée par de la doxycycline 200 mg par voie orale pendant 28 j, en 1 à 2 prises (Grade C) (le traitement par procaïne pénicilline G, recommandé par le consensus européen, n'est pas disponible en France).

En cas d'allergie aux pénicillines, un traitement par doxycycline 200 mg par voie orale pendant 28 j est préconisé, en 1 à 2 prises (Grade C). Il faut également proposer au patient une consultation d'allergologie (AE).

Si le patient a des troubles de la coagulation ou un traitement anticoagulant contre-indiquant les injections intra-musculaires et donc le traitement par BPG, il peut alors être remplacé par la doxycycline selon le schéma 200 mg par jour en 1 à 2 prises pendant 28 jours (Grade C).

C	Le traitement de la syphilis tardive repose sur la benzathine pénicilline G : 3 injections de 2,4 M UI en IM (en 1 ou 2 injections) à J1, J8 et J15
C	En cas d'allergie aux pénicillines, traitement par doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en une à deux prises
C	En cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant contre-indiquant les injections IM : doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en une à deux prises
AE	En cas d'allergie aux pénicillines, proposer une consultation d'allergologie

1.3. Neurosyphilis, syphilis ophtalmologique et otosyphilis

Nécessité d'un traitement prolongé, probablement car les tréponèmes ont un cycle de réplication plus lent dans les formes neurologiques (5).
Nécessité d'une antibiothérapie à forte dose afin d'être tréponémicide dans le liquide cébrospinal (LCS) et au niveau du système nerveux central (SNC). Mauvaise pénétration de la benzathine benzylpénicilline dans le SNC (4)

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Klein et al. 2020 (12), Allemagne	German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis	oui	Dépistage et traitement de la neurosyphilis	Non	Oui	Oui-Oui

Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation		
		Traitement de 1 ^{ère} ligne	Alternative ou traitement de 1 ^{ère} ligne non disponible	Allergie aux pénicillines
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Benzylpénicilline 18–24 M UI IV, soit 3-4 M UI toutes les 4 h, pendant 10–14 j	Ceftriaxone 1–2 g IV pendant 10–14 j Procaïne pénicilline 1,2–2,4 M UI IM/j + probénécide 500 mg x 4/j, pendant 10–14 j	Induction de tolérance
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Benzylpénicilline 18–24 M UI IV pendant 10–14 j, +/- 3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI à une semaine d'intervalle	Procaïne pénicilline 2,4 M UI IM/j + probénécide 500 mg x 4/j, pendant 10–14 j +/- 3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI à 1 semaine d'intervalle	Doxycycline 200 mg PO pendant 30 j (en 2 prises)
Klein et al. 2020 (12), Allemagne	German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis	Pénicilline G 4 X 6, ou 5 X 5 ou 3 X 10 M UI/j pendant 14 j (≥ 10 j)	Ceftriaxone 2g/24h pendant 14j	Doxycycline 200 mg 2 fois par jour PO pendant 28 j

		+ Traitement anticonvulsivant si antécédent d'épilepsie ou EEG en faveur	Ou doxycycline 200 mg 2 fois par jour PO pendant 28 j	
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Pénicilline G 18–24 M UI/j en IV, soit 3–4 MUI toutes les 4h ou perfusion continue, pendant 10-14j	Procaïne pénicilline G 2,4 M UI/j en IM + probénécide 500 mg PO x 4/j pendant 10–14 j	Ceftriaxone 1 ou 2g/24 h pendant 10-14 j
Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	Pénicilline G 18–24 MUI/j en IV, soit 3–4 MUI toutes les 4h ou perfusion continue, pendant 10-14j	Procaïne pénicilline G 2,4 M UI/j en IM + probénécide 500 mg PO x 4/j pendant 10–14 j Ceftriaxone 1–2 g IV ou IM pendant 10–14 j	

Tableau 1 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses.

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations

Tableau 4 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Traitement évalué	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Girometti et al. 2021 (13) Angleterre	Rétrospectif monocentrique	Neurosyphilis précoce	Doxycycline PO (200 mg x 2 pendant 28 j)	Procaïne pénicilline G IM 2,4 M UI 1/j + probénécide 500 mg X 4/j pendant 14 j ou ceftriaxone	Réponse clinique, sérologique et taux de séroréversion	87 patients, 53 % VIH, 71 % procaïne, 18 % doxycycline et 3 % ceftriaxone Pas de DS entre les traitements	C-4 Faible puissance mais excellentes réponses cliniques et sérologiques sous doxycycline

				2 g/j IM ou IV pendant 14 j		pour les trois critères de jugement	
Wang et al. (14) 2022	Prospectif comparatif monocentrique contrôlé	Symptômes psychiatriques liés à une neurosyphilis	Ceftriaxone 1g IV toutes les 12 h, 15 j	Pénicilline G 4 M UI IV toutes les 4 h, 14 j	Score neurocognitifs : ADL, MMSE et psychiatrique : BPRS	50 patients, pas de différence significative entre les 2 groupes Baisse ADL et BPRS, amélioration MMSE	B Efficacité comparable pénicilline G vs ceftriaxone sur les scores neurocognitifs
Bettuzi et al. (15) 2021	Rétrospectif multicentrique	Toute neurosyphilis	Ceftriaxone 2 g IV en une perfusion ≥ 10 j	Benzylpénicilline G 3-4 M UI toutes les 4 h IV ≥ 10j	Réponse clinique partielle ou complète 1 mois après l'initiation du traitement antibiotique	208 patients / ceftriaxone (n=42), BPG (n=166) 49 % VIH Plus d'uvéïte et de VDRL positif dans le LCS dans le groupe BPG Pas de DS en ITT entre les 2 groupes Durée d'hospitalisation plus courte dans le groupe ceftriaxone	C-4 Faible nombre de patients dans le groupe ceftriaxone Groupe BPG peut être plus sévère cliniquement Non-infériorité de la ceftriaxone par rapport à la benzylpénicilline
Dunaway et al. (16) 2020	Etude prospective comparative non randomisée	Neurosyphilis traitées ≥ 10 j	Procaïne Pénicilline G IM + probénécide PO	Pénicilline G IV	Normalisation de la formule du LCS et du VDRL à M12	150 patients : Pénicilline G (n=32), PPG (n=118) Différences entre les groupes, groupe PPG : protéinorachie moins élevée, plus de patients	B Pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement, quel que soit le statut VIH

						traités avant la PL pour une syphilis non neurologique, plus de syphilis précoces Pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement, quel que soit le statut VIH	
Davis et al. (17), USA 2021	Etude prospective interventionnelle, 1^{ère} population randomisée, 2^e population non randomisée, en ouvert	Deux populations de patients atteints de syphilis avec fort risque de neurosyphilis 1 = PVVIH avec diagnostic de syphilis non neurologique : RPR $\geq$ 1/32 ou CD4 < 350/mm3 sans symptôme neurologique indiquant à une PL 2= VIH + ou non, RPR $\geq$ 1/32 ou CD4 < 350/mm3			Tests neuropsychologiques Traitement neurosyphilis décidé par les cliniciens, en aveugle des résultats neuropsychologiques	Groupe 1 = 43,8 % de PL Groupe 2 = 75 % de PL Pléiocytose (> 5 éléments/mm3) dans 48,4 %, VDRL LCS + dans 6,5 % Dans les 2 groupes : traitement de 35 % des patients ayant eu une PL, 64,6 % de troubles cognitifs dont 26 % modérés ou graves Plainte cognitive ne correspondait pas aux tests cognitifs Troubles cognitifs plus importants si pléiocytose (aOR = 3,8, IC 95 %	C Troubles cognitifs fréquents en l'absence d'autres symptômes neurologiques. Troubles cognitifs associés à la pléiocytose Limites : inclusion de 2 populations, randomisée ou non Nécessité de faire des tests cognitifs objectifs chez patients avec syphilis, car non relié à la plainte cognitive Nécessité d'études ultérieures pour savoir s'il faut traiter

					1,4-10,6, p=0,009) (ainsi que dépression et faible niveau d'études) Déclin cognitif diminué chez les patients avec pléiocytose traités comme neurosyphilis par rapport aux patients sans pléiocytose non traités (HR = 0,24, p=0,03) Sur 44 patients avec déficit cognitif initial et suivis : amélioration 45,5 % cas et normalisation dans 13,6 % Sur 67 sans trouble ou modéré : 40,3 % déclin	les patients avec pléiocytose comme neurosyphilis
--	--	--	--	--	---	---

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement des neurosyphilis, syphilis oculaires et otosyphilis est le même, et repose sur un traitement par voie parentérale.

Un traitement par benzylpénicilline (pénicilline G) 20 M UI par voie IV (posologie à adapter au poids et à la fonction rénale) par jour pendant 10 (en cas de formes peu graves et d'évolution rapidement favorable) à 14 j est recommandé en première intention (Grade C). Les modalités de perfusion sont soit la perfusion continue à la seringue électrique, soit la perfusion discontinue de 5 M UI toutes les 6 h. La perfusion continue doit tenir compte de la stabilité de la pénicilline G, qui est de 12 h à 25°C (18), soit 10 M UI pendant 12 h, 2 fois par jour.

Le traitement par ceftriaxone peut être envisagé comme une alternative, ou bien un relais, à la benzylpénicilline, notamment pour simplifier les modalités d'administration et favoriser le retour à domicile et la diminution de la durée d'hospitalisation (Grade C). La ceftriaxone doit être administrée dans cette indication par voie IV à la posologie de 2 g par jour pour une durée totale d'antibiothérapie de 10 à 14 jours. Il est à noter que la ceftriaxone, céphalosporine de 3ème génération, a un spectre antibactérien plus large et fait partie des antibiotiques critiques à risque de sélectionner des bactéries multirésistantes.

Une autre étude a montré la non-infériorité de la procaine pénicilline G 2,4 M UI/j + probénécide 500 mg x 4/j PO par rapport à la benzylpénicilline G, mais ce traitement n'est pas disponible en France (Grade B).

La doxycycline pourrait être utilisée en dernier recours, même si nous disposons de peu de données dans la littérature.

En présence d'une allergie non grave aux pénicillines, un traitement par ceftriaxone, après avis allergologique, pourrait alors être envisagé (C). En présence d'une allergie grave aux pénicillines et/ou d'une allergie aux céphalosporines, doivent être proposés des tests allergiques, puis une induction de tolérance si l'allergie est confirmée (AE). Comme suggéré précédemment, il pourrait également se discuter un traitement par doxycycline à 200 mg 2 fois par jour, sous réserve d'une bonne tolérance à une telle posologie, pendant 28 jours (AE).

Les atteintes oculaires et otologiques doivent faire l'objet d'une consultation spécifique chez le spécialiste correspondant, pour caractériser le type d'atteinte, si nécessaire envisager un traitement topique ou systémique en association avec le traitement antibiotique et suivre les patients à la phase aiguë et à distance pour dépister des complications (AE).

Les patients atteints d'otosyphilis, qui se manifeste le plus souvent par une surdité de perception, uni ou bilatérale, brusque ou d'aggravation rapide, doivent consulter un ORL en urgence. Devront être réalisés un audiogramme pour caractériser l'atteinte auditive et une IRM cochléo-vestibulaire pour ne pas méconnaître un diagnostic différentiel (AE). Il peut également être discuté l'opportunité d'associer un traitement corticoïde systémique ou des séances de caisson hyperbare, malgré l'absence d'études de haut niveau de preuve publiées dans la littérature (AE). En effet, seuls des cas cliniques sont rapportés à ce jour (19).

L'existence de tout signe oculaire impose une consultation ophtalmologique en urgence. En plus du traitement antibiotique systémique, un traitement spécifique à l'atteinte diagnostiquée peut ainsi être proposé. En effet, tous les composants du système visuel peuvent être touchés : uvéite antérieure, postérieure, panuvéite, chorioretinite pouvant se compliquer d'un décollement de rétine, vascularite rétinienne, névrite optique et/ou sclérite (20). Des traitements locaux notamment corticoïdes ou mydriatiques peuvent ainsi être préconisés par les ophtalmologues (AE).

C

Le traitement des syphilis neurologiques, oculaires et otologiques repose sur la benzylpénicilline (pénicilline G) 20 M UI par voie IV pendant 10–14 j, en perfusion continue ou discontinue

C

La ceftriaxone 2 g par voie IV en une perfusion pendant 10 à 14 jours est une alternative qui permet de plus courtes durées d'hospitalisation

C	En cas d'allergie non grave aux pénicillines, la ceftriaxone 2 g par voie IV en une perfusion pendant 10 à 14 jours pourrait être une alternative
AE	En cas d'allergie grave aux pénicillines, proposer une consultation d'allergologie avec tests allergiques puis une induction de tolérance si l'allergie est confirmée
AE	En cas d'allergie grave aux pénicillines, le traitement par doxycycline 200 mg 2 fois par jour pendant 28 jours pourrait être envisagé
AE	Une consultation ophtalmologique doit être effectuée en urgence en cas de symptomatologie oculaire
AE	Une consultation ORL doit être effectuée en urgence en cas de symptomatologie vestibulo-cochléaire

1.4. Syphilis tertiaire et cardiovasculaire

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation			
		Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 1 ^{ère} ligne non disponible	Allergie aux pénicillines	Risque hémorragique
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse), à J1, J8 et J15	Procaïne pénicilline 600 000 UI IM pendant 17-21 j	Doxycycline 200 mg PO pendant 21-28 j (en 1 ou 2 prises) Proposer une induction de tolérance	Doxycycline 200 mg PO pendant 21-28 j (en 1 ou 2 prises)
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Syphilis tertiaire sans signes neurologiques avec LCS normal : 3 injections de benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM à J1, J8 et J15			
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Syphilis cardiovasculaire : pénicilline G : J1 = 100 000 UI une injection IM, J2 = 2 injections IM de 100 000 UI, J3 = 2 injections IM de 200 000 UI, à partir de J4 : procaïne pénicilline 800 000 UI IM/j pendant 20 j Répéter ce même schéma 2 semaines après OU benzathine pénicilline G 1,2 M UI IM 2 injections, répétées à 3 reprises séparées par une semaine d'intervalle		Doxycycline 200 mg PO pendant 30 j (en 2 prises)	

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement de la syphilis tertiaire et/ou cardiovasculaire doit reposer sur la BPG, à la posologie de 2,4 M UI en IM dans le muscle fessier ou dans le muscle deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières, trois injections à une semaine d'intervalle. Le traitement peut se faire en une injection de 2,4 M UI ou deux injections de 1,2 M UI, une dans chaque fesse ou dans chaque deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières (Grade C). Si ce traitement de référence n'est pas disponible, la BPG peut alors être remplacée par de la doxycycline 200 mg par voie orale pendant 28 j, en 1 à 2 prises (Grade C) (le traitement par procaine pénicilline G, recommandé par le consensus européen, n'est pas disponible en France). En cas d'allergie aux pénicillines, il faut proposer au patient une consultation d'allergologie (AE), et dans ce cas un traitement par doxycycline 200 mg par jour par voie orale pendant 28 j est préconisé, en 1 à 2 prises (Grade C).

Si le patient a des troubles de la coagulation ou un traitement anticoagulant contre-indiquant les injections intra-musculaires et donc le traitement par BPG, il peut alors être remplacé par la doxycycline selon le schéma 200 mg par jour pendant 28 jours (Grade C).

C	Le traitement de la syphilis tertiaire et /ou cardiovasculaire repose sur la benzathine pénicilline G : 3 injections de 2,4 MUI en IM à J1, J8 et J15
C	En cas d'allergie aux pénicillines, traitement par doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en une à deux prises
C	En cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant contre-indiquant les injections IM : doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en une à deux prises
AE	En cas d'allergie aux pénicillines, proposer une consultation d'allergologie

1.5. Syphilis et grossesse

1.5.1. Syphilis chez la femme enceinte

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation		
		Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 1 ^{ère} ligne non disponible	Allergie aux pénicillines
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis - résultats pour la syphilis précoce	Benzathine pénicilline G 2,4 M UI en IM, en 1 ou 2 injections (une dans chaque fesse)	Procaïne pénicilline 600 000 UI IM pendant 10–14 j	Induction de tolérance
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Même traitement de 1 ^{ère} ligne qu'en population générale Discuter une 2 ^e dose de BPG 2,4 M UI 1 semaine après la 1 ^{ère} en cas de syphilis primaire, secondaire ou latente précoce, surtout en cas de signes échographiques de syphilis congénitale Syphilis tardive : si intervalle entre 2 doses > 9 j, reprendre le schéma thérapeutique complet		Tests cutanés et induction de tolérance
Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	Traitement identique à la population générale, contre-indication de la doxycycline, ceftriaxone non étudiée		Induction de tolérance

Tableau 2 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Traitement évalué	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Nishijima et al. 2020 (21), Japon	Rétrospectif multicentrique	Femmes enceintes atteintes de syphilis Exclusion des syphilis tertiaires ou neurologiques, et des réinfections	Pénicilline A (ampicilline ou amoxicilline), le plus souvent 1500 mg/j	Aucune	CJP : prévention de la transmission materno-fœtale CJS : efficacité sérologique maternelle à l'accouchement, M6 et M12	80 patientes, 1 VIH+, 31 syphilis précoces, 49 tardives 83 % amoxicilline, 17 % ampicilline Durée médiane de traitement 60 j (EIQ 29–90) Age gestationnel médian 13,8 semaines (EIQ 11,7–26,3) 21 % de syphilis congénitale (SC), 0 % syphilis précoce, 33 % groupe tardif SC 19 % groupe amoxicilline, 31 % ampicilline, p=0,19 Effet protecteur du traitement débuté ≥ 60 j avant l'accouchement Diminution RPR 4X à M6 dans 53 %, mieux dans syphilis précoce	C-4 Nécessité d'études comparatives contrôlées pour comparer pénicilline A vs BPG
Wan et al. 2020 (22), Chine	Rétrospectif multicentrique : analyse d'une base de données médicales	Femmes enceintes ayant accouché ≥ 28SA, avec syphilis	Traitement adéquat = 2 injections de pénicilline (?) à ≥ 2 sem. d'intervalle, ≥ 28 j avant l'accouchement	Traitement inadéquat = autre que pénicilline et/ou ≤ 28 j de l'accouchement	Complications obstétricales et syphilis congénitale	4 210 patientes dont 1 364 non traitées, 1 299 traités de façon inadéquate, 1 547 correctement traitées Groupe traité : plus jeunes, consultation dès 1 ^{er} trimestre plus fréquente, plus de syphilis latentes	C-4 Confirme l'intérêt du traitement précoce adéquat de la syphilis chez la femme enceinte

				Ou pas de traitement		Groupe non traité vs traité : plus de décès néonatal (aOR = 1,74), de prématurité (aOR=1,27) et de RCIU (aOR=1,44) Traitement non adéquat vs adéquat : plus de décès néonatal (aOR=3,68), de prématurité (aOR=2,26) et de RCIU (aOR=2,23) et de syphilis congénitale (aOR=3,63) Traitement 1^{er} vs 3^e trimestre : plus de décès néonatal (aOR=4,48), de prématurité (aOR=2,34) et de RCIU (aOR=3,25) mais traitement 1^{er} et 2^e trimestres plus souvent adéquats qu'au 3^e trimestre	
--	--	--	--	----------------------	--	---	--

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement de la syphilis chez la femme enceinte est le même qu'en population générale (Grades B et C), si ce n'est que la ceftriaxone n'a pas été étudiée dans cette population et que la doxycycline est actuellement contre-indiquée dans toutes les recommandations quel que soit le trimestre de grossesse. Si la syphilis est diagnostiquée lors de la 2nde moitié de la grossesse, une échographie obstétricale devra être effectuée à la recherche de signes de syphilis congénitale chez le fœtus (AE). Ce traitement doit être effectué le plus rapidement possible (Grade C).

En cas de suspicion d'allergie à la pénicilline, un bilan allergologique doit être réalisé le plus rapidement possible. Si l'allergie est confirmée, il faut discuter avec l'allergologue de la possibilité de réaliser une induction de tolérance (allergies IgE médiées) (Grade C). En cas d'impossibilité formelle (allergie retardée grave), discuter une alternative avec un médecin spécialiste de la syphilis selon le trimestre de grossesse. Il est à noter que l'utilisation de la doxycycline n'est pas contre-indiquée au 1^{er} trimestre de grossesse selon le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Son utilisation est déconseillée à partir du 2^{ème} trimestre en raison du risque de coloration des dents de lait chez le nourrisson, en particulier à partir du troisième trimestre et pour un traitement d'au moins 15 jours. Le CRAT précise cependant que dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable même au-delà du 1^{er} trimestre.

Si un traitement par doxycycline est prescrit au 1^{er} trimestre, en l'absence de données sur l'efficacité de la doxycycline dans la prévention de la syphilis congénitale, le nouveau-né devra être pris en charge comme ayant une possible syphilis congénitale et traité par BPG en IV (AE).

C	Le traitement de la syphilis chez la femme enceinte est le même qu'en population générale en dehors du fait que la ceftriaxone n'ait pas été étudiée dans cette population et de la contre-indication de la doxycycline à partir du 2^e trimestre
C	Traitement de la syphilis le plus rapidement possible
AE	En cas d'allergie aux pénicillines, proposer une consultation d'allergologie avec tests allergiques puis une induction de tolérance rapide si l'allergie est confirmée
AE	En cas d'allergie aux pénicillines, un traitement par doxycycline peut être proposé pendant le 1^{er} trimestre de grossesse mais le nouveau-né devra être traité par benzylpénicilline G en IV à sa naissance

1.5.2. Syphilis congénitale

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre		Résultats de la recommandation		
			1 ^{ère} intention	2 ^e intention	
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis		Benzylopénicilline 150 000 UI/kg IV en 6/j, pendant 10–14 j	Si LCS normal : benzylopénicilline 50 000 UI/kg en une dose IM (maximum 2,4 M UI) ou procaïne pénicilline 50 000 UI/kg IM pendant 10–14 j	Allergie aux pénicillines
Zhang et al. 2019 (2), Chine	2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis	Précoce	Pénicilline G 100 000–150 000 UI/kg IV/j (50 000 UI/kg toutes les 12 h pendant 7 j puis toutes les 8 h pendant 10-14 j)	Procaïne pénicilline G 50 000 UI/kg IM/j pendant 10-14 j	Ceftriaxone IM pendant 10-14 j - LCS normal : 125 mg/j - LCS anormal : 250 mg/j
		Tardive	Procaïne pénicilline 50,000 UI/kg IM/j pendant 10j		
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Confirmée ou fortement probable	Pénicilline G 100 000–150 000 UI/kg IV, soit 50 000 UI/kg toutes les 12 h pendant 7 j puis toutes les 8 h pour totaliser 10 j Ou Procaïne pénicilline G 50 000 UI/kg IM 1/j pendant 10j		Induction de tolérance
		Possible	Pénicilline G 100 000–150 000 UI/kg IV, soit 50 000 UI/kg toutes les 12 h pendant 7 j, puis toutes les 8 h pour totaliser 10 j Ou Procaïne pénicilline G 50 000 UI/kg IM 1/j pendant 10 j Ou		

			Benzathine pénicilline G 50 000 UI/kg IM monodose	
		Moins probable	Benzathine pénicilline G 50 000 UI/kg IM monodose Ou surveillance rapprochée	
		Peu probable	Surveillance rapprochée	
		Chez les nourrissons et enfants	Pénicilline G 200 000–300 000 UI/kg IV, soit 50 000 UI/kg toutes les 4–6 h pendant 10 j	

Tableau 2 : Autres études.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Uelers Braga et al. 2020 (23) Brésil	Etude géographique Division de Rio en 160 quartiers Mise en relation de l'incidence de la syphilis congénitale avec l'approvisionnement en BPG	Femmes enceintes avec syphilis habitant à Rio	Aucune	Incidence de la syphilis congénitale en fonction de l'approvisionnement en BPG	Taux d'incidence de la syphilis congénitale = 19,6/1000 naissances La pénurie en BPG est associée à l'augmentation de l'incidence de syphilis congénitale (2,23, IC 95 % 1,15-4,30)	La pénurie de BPG augmente l'incidence de la syphilis congénitale

Synthèse et proposition de recommandations

Le traitement de la syphilis congénitale, qu'elle soit précoce ou tardive, repose sur la benzylpénicilline (pénicilline G) à la dose de 150 000 UI/kg IV pendant 10 à 14 j, soit en perfusion continue de 2 fois 12 h, ou en discontinu 6 fois par jour (AE).

Une alternative par voie IM est possible uniquement si le LCS est normal, par benzylpénicilline 50 000 UI/kg en une dose IM quotidienne (maximum 2,4 M UI) pendant 10 à 14 j, mais alternative plus douloureuse (ou par procaïne pénicilline 50 000 U/kg IM pendant 10–14 j, mais traitement indisponible en France) (AE).

AE

Le traitement de la syphilis congénitale repose sur la benzylpénicilline (pénicilline G) à la dose de 150 000 U/kg IV pendant 10–14 j, en perfusion continue ou discontinue

AE

Alternative possible par voie IM si le LCS est normal : benzylpénicilline (pénicilline G) 50 000 UI/kg en une dose IM (maximum 2,4 M UI) pendant 10–14 j

2. Quelles sont les mesures associées au traitement de la syphilis ?

2.1. Tolérance clinique du traitement antibiotique

2.1.1. Prise en charge antalgique lors de l'injection

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	Injection BPG : proposer 2 injections de 1,2 M UI, une dans chaque fesse Remplacer le solvant par de la lidocaïne 1 % Conseiller au patient de marcher pendant 30 min après l'injection pour aider à la résorption musculaire
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Remplacer si possible une partie du diluant prévu par le fournisseur par de la lidocaïne 1 % sans adrénaline (0,5 à 1 mL)

Synthèse et proposition de recommandations

Pour les injections intramusculaires de BPG, il est conseillé de remplacer le diluant fourni avec la BPG par de la lidocaïne 1 % sans adrénaline, au moins 0,5 mL voire tout le volume prévu de diluant (AE). On rappelle qu'avant d'injecter, il est impératif d'aspirer légèrement afin de vérifier que l'on n'injecte pas en IV.

L'injection des 2,4 M UI de BPG en 2 fois, soit 1,2 MUI dans chaque fesse ou dans chaque deltoïde chez les patient.e.s ayant des prothèses fessières, peut également permettre de diminuer la douleur liée à l'injection (AE). Il peut également être préconisé au patient de marcher pendant 30 min après l'injection pour aider à la résorption musculaire (AE).

AE	Remplacer tout ou partie du diluant de la benzathine pénicilline G par de la lidocaïne 1% sans adrénaline
AE	Mesures associées possibles : séparer l'injection de 2,4 MUI en 2 sites, marcher pendant 30 min après l'injection

2.1.2. Surveillance après l'injection

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Surveillance clinique pendant 30 min après l'injection

Tableau 2 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Macumber et al. 2022 (24) Canada	Etude rétrospective	Femmes enceintes traitées pour une syphilis ≥ 20SA	Nombre de réactions de Jarisch-Herxheimer et conséquences cliniques	2 réactions de JH 1 : 30 SA, 8 h après le traitement, pas de conséquences obstétricales ni fœtales 2 : 28 SA, 4 h après le traitement, contractions fébriles, résolution spontanée mais ensuite pré-éclampsie et mort néonatale, lien avec JH ?	Réaction de JH plus rare chez les femmes enceintes que précédemment décrit dans d'anciennes études

Synthèse et proposition de recommandations

Il est conseillé de surveiller les patients pendant 30 minutes après l'injection pour ne pas méconnaître une allergie type anaphylaxie. Il faut également informer les patients sur la possibilité de survenue d'une réaction de Jarisch-Herxheimer dans les 24 heures après l'injection, en particulier dans les formes précoces et notamment secondaires, plus à risque, et chez les femmes enceintes (AE).

AE

Surveillance clinique 30 min après l'injection de benzathine pénicilline G

2.1.3. Mesures associées aux autres thérapeutiques

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	Doxycycline : se protéger du soleil par des mesures physiques et de la crème solaire Pendre le traitement pendant un repas avec un grand verre d'eau, ne pas s'allonger pendant une heure après la prise pour éviter les ulcérations œsophagiennes

Synthèse et proposition de recommandations

Lorsqu'un traitement par doxycycline est prescrit, il faut détailler aux patients les mesures associées : photoprotection, prise pendant le repas avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger pendant 1 h après la prise (AE).

AE

La prise de doxycycline doit s'accompagner de conseils au patient : photoprotection pendant la durée du traitement, prise pendant les repas, ne pas s'allonger pendant 1 heure après la prise

2.1.4. Prise en charge de la réaction de Jarisch-Herxheimer

La réaction de Jarisch-Herxheimer, liée à la lyse des tréponèmes par l'antibiothérapie, est plus fréquente lors du traitement d'une syphilis précoce car l'inoculum bactérien est probablement plus élevé (5). Elle est plus rare dans la neurosyphilis (1-2 %) (12). Elle se manifeste par des symptômes systémiques pouvant survenir dans les 24 premières heures après l'injection : fièvre, céphalées, myalgies, exanthème, asthénie, tachycardie, hypo ou hypertension, épilepsie. Elle est généralement bénigne sauf dans des situations particulières : neurosyphilis, syphilis oculaire, congénitale ou chez la femme enceinte.

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation	
		Prévention	Traitement

Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Hospitalisation des formes neurologiques et cardiaques Possible traitement par prednisolone 20–60 mg/j pendant 3 j, traitement de la syphilis 24 h après la première prise de prednisolone	Antipyrétiques
Klein et al. 2020 (12), Allemagne	German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis	Traitement symptomatique par AINS, pas de corticothérapie pour neurosyphilis compliquée de JH, ne pas arrêter la perfusion de pénicilline	
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Rien de prouvé dans la littérature	Antipyrétiques

Synthèse et proposition de recommandations

La prévention de la réaction de Jarisch-Herxheimer est peu décrite dans la littérature. Il est conseillé d'hospitaliser les patients avec formes neurologiques et cardiaques, et de discuter l'hospitalisation des femmes enceintes, pour débiter le traitement et surveiller les réactions éventuelles. Il peut également se discuter une corticothérapie préventive (prednisolone 20 à 60 mg pendant 3 j) et de commencer le traitement antibiotique après 24 h de prednisolone (Grade AE).

En cas de symptômes évoquant une réaction de Jarisch-Herxheimer, un traitement symptomatique antipyrétique par paracétamol est préconisé (AE).

AE	Hospitalisation des syphilis neurologiques et cardiaques, à discuter pour les femmes enceintes
AE	Traitement symptomatique par paracétamol en cas de symptômes évocateurs de réaction de Jarisch-Herxheimer

2.2. Quelle prise en charge pour les partenaires sexuels ?

Les partenaires à risque sont ceux ayant eu des relations anales, orales et/ou vaginales, y compris protégées. Le taux de contamination des partenaires en cas de syphilis précoce est très élevé, entre 46 et 60 % (1).

2.2.1. Quelle définition temporelle des partenaires à risque ?

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Syphilis primaire : 3 mois Syphilis secondaire : probablement 2 ans Syphilis latente précoce : probablement 2 ans
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Syphilis primaire : 3 mois + la durée des symptômes Syphilis secondaire : 6 mois + la durée des symptômes Syphilis latente précoce : 1 an

Synthèse et proposition de recommandations

La définition temporelle des partenaires à risque n'est pas encore consensuelle dans la littérature, et elle dépend du stade de la syphilis.

En cas de syphilis primaire, le patient est considéré comme potentiellement contaminant dans les 3 derniers mois + la durée des symptômes, car cette période correspond à la phase d'incubation. Les recommandations divergent beaucoup pour les autres stades, entre 6 mois et 2 ans pour la syphilis secondaire, entre 1 et 2 ans pour la syphilis latente précoce, et probablement plus de 2 ans pour la syphilis latente tardive.

AE

Définition temporelle des partenaires à risque nécessitant un dépistage +/- traitement de la syphilis :

- Syphilis primaire : 3 mois + la durée des symptômes
- Syphilis secondaire : 6 mois à 2 ans
- Syphilis latente précoce : 1 à 2 ans

2.2.2. Dépistage et/ou traitement des partenaires

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Traitement systématique immédiat (surtout les femmes enceintes) OU surveillance clinique et biologique (J0-S6-M3-M6)
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	Discuter le traitement de tous les partenaires sexuels, surtout pour les femmes enceintes Contacter au moins 1 à 5 partenaires, ou si trop nombreux les partenaires du dernier mois. Possibilité pour le patient de les contacter anonymement via un site dédié : partneralert
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Syphilis primaire, secondaire ou latente précoce : Rapport < 90 j : traitement systématique d'une éventuelle syphilis précoce, y compris si la sérologie est négative Rapport ≥ 90 j : dépistage et traitement si sérologie positive, sauf si risque de test tardif ou de perte de vue du partenaire : traitement systématique d'une éventuelle syphilis précoce, Les partenaires sexuels réguliers doivent d'abord bénéficier d'une recherche clinique et sérologique avant d'envisager un traitement antibiotique

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses.

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Denman et al. 2022 (25)	Revue systématique et méta-analyse	Estimer la proportion de cas contacts infectés par la syphilis	A : études interventionnelles, de cohorte, cas contrôle, ou épidémiologiques P : cas contacts de patients infectés par la syphilis, avec données sur le taux de	Taux de positivité de la sérologie syphilis chez les partenaires de patients infectés par la syphilis	32 articles inclus, soit 36 397 contacts Très forte hétérogénéité (I ² = 98,5 %) : population contact, stade syphilis cas index, délai pour définir contacts à risque, nombre de patients inclus

				positivité du dépistage syphilis des contacts		Proportion estimée de contacts infectés par la syphilis = 32,6 % (IC 95 % = 26,2-39,7 %) Pas de facteurs de risque significatifs pour l'acquisition de syphilis Tendances : plus de syphilis dépistées → Peu de VIH+ dans la population index (p=0,068) → Plus grande proportion de cas contacts testés (p=0,069)
--	--	--	--	---	--	--

Tableau 3 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention testée	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Parkes-Ratanshi et al. 2020 (26), Ouganda	Etude prospective randomisée Randomisation en blocs 1 :1 :1,	Femmes enceintes > 18 ans ou 14-17 ans émancipées, avec un partenaire, avec une syphilis confirmée	Document + SMS ou appel au partenaire	Document d'information pour le partenaire donné à la patiente	CJP : pourcentage de partenaires ayant consulté pour être traité CJS : analyse multivariée des facteurs influençant le pronostic de la grossesse	442 patientes incluses. Seuls 18,3 % des partenaires ont consulté, pas de DS entre les 3 groupes L'absence de traitement du partenaire était associée à une évolution défavorable de la grossesse (analyse multivariée, OR 2,75; IC 95 %	Niveau A Pas d'amélioration du taux de traitement avec le contact direct du partenaire Le pronostic de la grossesse semble être impacté par le traitement du partenaire, mais ce n'était pas le CJP

						2,36–3,21; p < 0,001)	
Weerakoon et al. 2012 (27) Australie	Etude cas contrôle	MSM ayant un un rapport avec un homme infecté par la syphilis Traitement par BPG proposé à tous les contacts	-	-	Taux d'infection par la syphilis chez les partenaires, à l'inclusion et pendant le suivi	172 MSM contact syphilis inclus Syphilis à l'inclusion : n=26, 15 % (IC 95 % 10-20) dont 1 syphilis précoce, 4 secondaires et 21 latentes précoces Syphilis associé avec rapports anaux non protégés dans 3 derniers mois (OR ajusté = 6.1, IC 95 % 1,4 – 26,8) 146 non infectés, surveillance répétée en médiane 190 j (extrêmes 6-1033) : pas de séroconversion ni réinfection	C Statut syphilis du partenaire non vérifiable Les patients inclus et infectés pouvaient soit être contaminés par leur partenaire, soit l'inverse Cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt du traitement systématique des contacts, même si le taux initial de syphilis reste élevé (15 %), mais beaucoup moins que dans les autres études similaires publiées, il y a plusieurs dizaines d'années.
Richardson et al. 2022 (28) UK	Etude transversale monocentrique	HSH ayant eu des rapports avec des hommes atteints de syphilis parmi les patients d'une clinique	-	-	Taux de syphilis à J1 et pendant le suivi chez les HSH ayant eu des rapports déclarés avec des hommes ayant la syphilis	142 contacts sur 6 613 patients évalués Traitement antibiotique probabiliste à J1 dans 61 % des cas	C Délai depuis rapport avec partenaire infecté par la syphilis non connu

					9 % de syphilis diagnostiquées à J1 Sur les 55 patients non traités : sérologie négative pour 50 à un délai médian de 101 j (EIQ 89-130) Sur les 74 traités : sérologie négative pour 50 à un délai médian de 95 j (EIQ 82-109) Les 5 et 6 patients restants étaient perdus de vue, respectivement FDR syphilis à J1 : antécédent de syphilis (OR=3,69, P=0,03), symptômes (OR=21,26, p=0,0001), VIH+ (OR=3,01, p=0,06)	Seuls 9 % des contacts étaient infectés par la syphilis, diagnostics tous faits à J1 Dans le groupe traité, le traitement a possiblement empêché la séroconversion, difficile de prédire l'évolution de ce groupe sans traitement
--	--	--	--	--	--	---

Synthèse et proposition de recommandations

Il existe deux stratégies de prise en charge des partenaires de patients atteints de syphilis, la surveillance clinique et sérologique rapprochée ou le traitement systématique avant même la séroconversion.

Les dernières études récentes sur le taux de séroconversion chez les partenaires semblent montrer des taux plus faibles d'infection que précédemment décrit (9-32,6 %), mais il s'agit d'études de faible niveau de preuve.

Il faut encourager le patient à notifier sa.son.ses partenaire.s des 3 derniers mois.

Les femmes enceintes ayant eu un rapport avec une personne atteinte de syphilis doivent systématiquement être traitées (AE).

Le traitement systématique du.de la.des partenaire.s ayant eu des rapports moins de 3 mois avant le traitement du patient source doit être privilégié car la sérologie risque d'être faussement négative (incubation longue). Le partenaire doit avoir une sérologie initiale qui, si le test non tréponémique (TNT) est positif, permettra d'en suivre la décroissance. Sinon, lorsque l'observance du.de la.des partenaire.s semble bonne, ce d'autant que le rapport sexuel se situe entre 6 et 12 semaines, il peut aussi être préconisé une surveillance clinique et sérologique rapprochée, avec une sérologie à J0, à 6 semaines, 3 mois +/- 6 mois si personne à haut risque sexuel. Si le.s partenaire.s semble.nt peu compliant.e.s et risque.nt de ne pas faire la surveillance biologique, il semble plus raisonnable de le.s traiter d'emblée, comme évoqué précédemment (AE).

Lorsque le rapport remonte au-delà de 3 mois, le risque de transmission est nul ; il peut cependant être envisagé de proposer un dépistage sérologique syphilis, et des autres IST, ce d'autant qu'il n'y en a pas eu récemment et de ne traiter que si la sérologie syphilis se (re)positive (AE).

Le traitement préconisé dans le traitement des partenaires avec une sérologie syphilis négative et sans symptômes évocateurs est celui de la syphilis latente précoce (AE).

AE	Traitement systématique des femmes enceintes ayant eu un rapport sexuel avec un patient atteint de syphilis
AE	Partenaire ayant eu un rapport < 3 mois avant le traitement de la syphilis chez le cas index, 2 possibilités - Traitement immédiat du.de la.des partenaire.s - OU surveillance clinique et sérologique rapprochée : J0, S6, M3 +/- M6
AE	Partenaire ayant eu un rapport > 3 mois avant le traitement de la syphilis chez le cas index : surveillance clinique et sérologique à J0, M3 et M6
AE	Traitement des partenaires à sérologie négative = traitement de la syphilis latente précoce

2.2.3. Combien de temps protéger les rapports après le traitement d'une syphilis ?

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Jespers et al. 2020 (3), Belgique	Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care	Une semaine après le début du traitement

Synthèse et proposition de recommandations

Cette problématique est peu étudiée dans la littérature et peu détaillée dans les recommandations déjà publiées à l'exception des recommandations belges (3). Il est ainsi conseillé au patient de protéger tous ses rapports sexuels durant les 7 jours suivant le début du traitement en l'absence de

lésions cliniques de syphilis (AE). En présence d'un chancre (lésion la plus contagieuse), protéger tous les rapports sexuels jusqu'à complète cicatrisation de celui-ci.

AE

Protection de tous les rapports sexuels pendant 1 semaine après le début du traitement. En présence d'un chancre, protection jusqu'à complète cicatrisation de celui-ci.

3. Quelle surveillance biologique après le traitement et intérêt du retraitement ?

Tableau 1 : Résultats des recommandations de bonne pratique.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Janier et al. 2020 (1), Europe	2020 European guideline on the management of syphilis	Surveillance clinique et biologique par test non tréponémique (TNT) (RPR/VDRL) A M1-M3-M6-M12, diminution du titre d'un facteur 4 à M6 Possible nouveau traitement en 3 injections hebdomadaires de BPG si l'objectif de TNT n'est pas atteint à 6-12 mois Si TNT reste ≥ 8 , discuter la PL à la recherche d'une neurosyphilis asymptomatique Réinfection : augmentation du titre de TNT ≥ 4 fois, indication à un nouveau traitement de 1 ^{ère} ligne Neurosyphilis : PL de contrôle (cellularité, protéines) entre S6 et M6
Klein et al. 2020 (12), Allemagne	German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis	Neurosyphilis : PL de contrôle tous les 6 mois jusqu'à normalisation de la cellularité du LCS Mauvaise évolution = pas de diminution de la cellularité à M6, augmentation de la cellularité à A2 et/ou augmentation du TNT X4, discuter un traitement alternatif
Jespers et al. 2020 (3), Belgique		Syphilis précoce : TNT à 3 et 6 mois Syphilis tardive : TNT à 3, 6 et 12 mois
Workowski et al. 2021 (5), USA	Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021	Surveillance clinique et sérologique à 6 et 12 mois : titre de TNT $\geq 1/4$ à M12, + 24 mois pour les syphilis latentes Si la diminution du titre de TNT < 4 à M12 : au moins réévaluation clinique, neurologique et sérologique annuelle. Discuter PL et traitement systématique si risque de perte de vue du patient par BPG 2,4 MUI 3 injections à 1 semaine d'intervalle Patients VIH : surveillance clinique et sérologique à M3, M6, M9, M12 et M24
Mehta et al. 2022 (4), Asie	Asian guidelines for syphilis	Guérison = diminution ≥ 4 fois du titre du TNT → Syphilis précoce : à 6 mois → Syphilis tardive : à 12 mois Pas d'intérêt à retraiter les patients sans guérison sérologique

Echec de traitement ou réinfection : augmentation ≥ 4 fois du titre du TNT
Suivi prolongé chez les non répondeurs : 12 mois pour syphilis précoce, 24 mois pour syphilis tardive

Neurosyphilis : suivi sérologique sérique, pas de PI systématique

Tableau 2 : Etudes cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales).

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Zhang et al. 2021 (29), Chine	Cohorte prospective observationnelle bi-centrique	Adultes traités pour une syphilis sans réponse sérologique (TNT < 2 dilutions ≥ 6 m syphilis précoce ou ≥ 12 m syphilis tardive) ou sans séroréversion (pas de négativation du TNT)	Retraitement	TNT ≥ 12 m syphilis précoce et ≥ 24 m syphilis tardive par rapport au traitement initial TNT < 2 dilutions ou négativation	116 patients, 47 non répondeurs, 69 sans séroconversion 60 retraités $\rightarrow$ 37 % réponse sérologique 56 non retraités $\rightarrow$ 32% réponse sérologique Pas de différence significative dans les 2 groupes de non répondeurs	B-2 Pas d'intérêt sur la réponse sérologique de retraiter les non-répondeurs Schémas thérapeutiques de retraitement variables
Liu et al. 2020 (30) China	Etude rétrospective monocentrique	Syphilis précoce sans réponse sérologique (TNT stable, augmenté ou diminuant d'une seule dilution) Traitement initial = 3 injections hebdomadaires de 2,4 MUI BPG			114 patients non répondeurs à M6 $\rightarrow$ re traitement : 33,3 % répondeurs à M12 $\rightarrow$ 2e retraitement : 23,7 % répondeurs à M24 $\rightarrow$ Pas de différence significative taux répondeurs entre 1er et 2e traitement	Pas d'intérêt au retraitement des non répondeurs sérologiques Traitement de la syphilis précoce différent des recommandations en vigueur en France : 3 vs 1 injections de BPG

Synthèse et proposition de recommandations

Si l'injection de pénicilline est décalée de plus de 7 jours par rapport au TNT refaire le TNT le jour de l'injection car il varie rapidement (AE).

Surveillance du TNT (RPR ou VDRL) à M3, contrôle visant à éliminer une ascension du titre et donc une re contamination précoce, à M6, pour évaluer l'efficacité du traitement, et à M12. L'objectif est une diminution du titre de TNT d'un facteur 4 à M6 (AE). Le TNT doit idéalement être réalisé dans le même laboratoire.

Il peut se discuter un dernier test à M24 chez les patients vivant avec le VIH ou à haut risque de récurrence si la sérologie à M12 est encore positive.

Le niveau de preuve est faible sur l'intérêt d'un retraitement à 6 ou 12 mois après le traitement initial si la baisse du titre de TNT est insuffisante (titre M6-M12 > titre initial/4). Il peut alors se discuter avec un médecin spécialiste de la syphilis d'un nouveau traitement par 3 injections de BPG 2,4 M UI à une semaine d'intervalle.

Si le TNT reste ≥ 8 à 6 et 12 mois (sauf chez un patient réinfecté ayant un TNT non nul avant réinfection), peut se discuter, avec un spécialiste de la syphilis, la réalisation d'une PL à la recherche d'une neurosyphilis asymptomatique (AE).

La réinfection se définit quant à elle par une augmentation d'un facteur ≥ 4 du titre de TNT dans le même laboratoire (autrement dit un VDRL qui passerait de 2 à 8 durant le suivi), et il s'agit alors d'une indication à un nouveau traitement de 1ère ligne (AE).

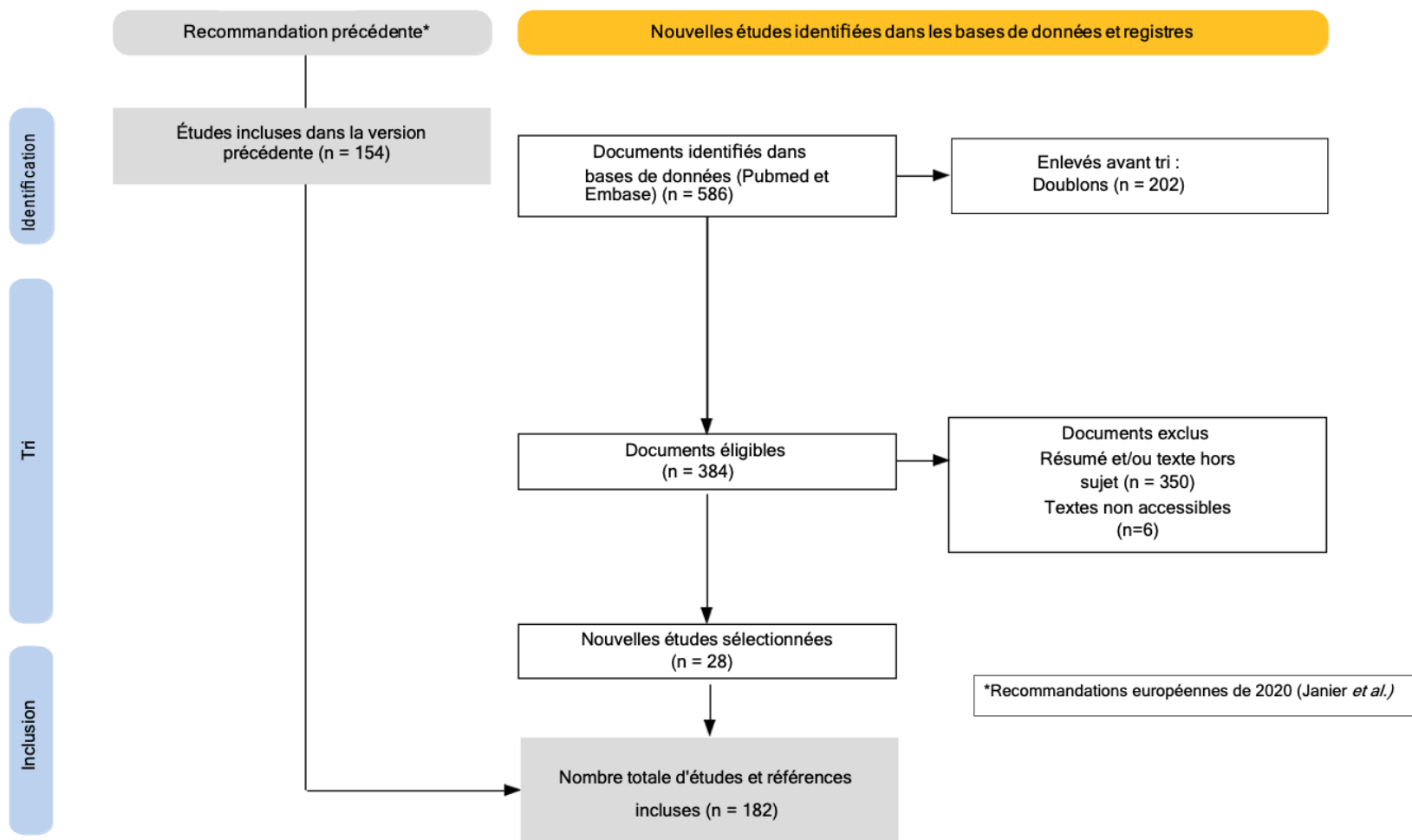
Concernant la surveillance biologique de la neurosyphilis, une ponction lombaire de contrôle doit être uniquement réalisée en cas de mauvaise évolution clinique entre S6 et M6 (pour vérifier la baisse de la cellularité et de la protéinorachie) (AE). Un suivi des tests neurocognitifs peut également être utile (AE).

AE	Surveillance par le TNT à M3, M6, M12
AE	Objectif du traitement : diminution du TNT d'un facteur 4 à M6-M12. Si ce n'est pas le cas, discuter un nouveau traitement par BPG 3 injections de 2,4 M UI à 1 semaine d'intervalle
AE	Discuter la ponction lombaire à la recherche d'une neurosyphilis si le TNT reste ≥ 8 à M6-M12
AE	Surveillance neurosyphilis : tests neurocognitifs et discuter la ponction lombaire de contrôle entre S6 et M6 uniquement en cas de mauvaise évolution clinique

Prévention

La santé sexuelle est un tout, et le diagnostic d'infection sexuellement transmissible peut être traumatisant. Le traitement médicamenteux d'une infection sexuellement transmissible ne saurait résumer sa prise en charge. Le patient atteint d'une syphilis doit bénéficier des conseils appropriés en matière de prévention de toutes les IST, des violences sexuelles et de la grossesse, et se voir proposer, le cas échéant, une orientation facilitée vers des dispositifs tels que la PrEP, les traitements post exposition, ou les centres d'orthogénie. On y ajoutera lorsque c'est adapté une proposition d'aide à la notification au partenaire.

Annexe 1. Diagramme de flux selon les critères PRISMA



Références bibliographiques

1. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):574–88.
2. 2019 Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of syphilis. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Oct 5;133(19):2335–7.
3. Jespers V, Stordeur S, Carville S, Crucitti T, Dufraimont E, Kenyon C, et al. Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care. *Acta Clin Belg*. 2022;77(1):195–203.
4. Mehta N, Bhari N, Gupta S. Asian guidelines for syphilis. *J Infect Chemother*. 2022;28(8):1084–91.
5. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2021 23;70(4):1–187.
6. Li Y, Jiang G. Azithromycin vs penicillin G benzathine for early syphilis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
7. Stafylis C, Keith K, Mehta S, Tellalian D, Burian P, Millner C, et al. Clinical Efficacy of Cefixime for the Treatment of Early Syphilis. *Clin Infect Dis*. 2021 1;73(5):907–10.
8. Zengarini C, Carpanese MA, Vara G, Conni A, Piraccini BM, Gaspari V. Analysis of serological treatment response to doxycycline versus benzathine penicillin in syphilis infections, a retrospective single-center study. *Dermatol Ther*. 2022 20;e15586.
9. Sanchez A, Mayslich C, Malet I, Grange PA, Janier M, Saule J, et al. Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in *Treponema Pallidum* Subspecies *Pallidum* from Patients with Early Syphilis in France. *Acta Derm Venereol*. 2020 28;100(14):adv00221.
10. Salle R, Grange PA, Ollagnier G, Hembert R, Benhaddou N, Heller U, et al. *Treponema pallidum* resistance to azithromycin in France: A nationwide retrospective study from 2010 to 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2023 10;
11. Girma S, Amogne W. Investigating latent syphilis in HIV treatment-experienced Ethiopians and response to therapy. *PloS One*. 2022;17(7):e0270878.
12. Klein M, Angstwurm K, Esser S, Hahn K, Maschke M, Scheithauer S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Neurol Res Pract*. 2020;2(1).
13. Girometti N, Junejo MH, Nugent D, McOwan A, Whitlock G. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis. *J Antimicrob Chemother*. 2021 1;76(7):1916–9.
14. Wang S, Gu W, Cao Y, Zheng H, Zhang L, Guo X, et al. Comparison of the clinical efficacy of penicillin and ceftriaxone sodium in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. *World J Psychiatry Ment Health Res*. 2022 1;5(1).
15. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1441–7.
16. Dunaway SB, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Marra CM. Neurosyphilis treatment outcomes after intravenous penicillin G versus intramuscular procaine penicillin plus oral probenecid. *Clin Infect Dis*. 2020 15;71(2):267–73.
17. Davis AP, Maxwell CL, Mendoza H, Crooks A, Dunaway SB, Storey S, et al. Cognitive impairment in syphilis: Does treatment based on cerebrospinal fluid analysis improve outcome? *PLoS ONE*. 2021;16.
18. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. 2016 Jul 1;46(5):242–68.
19. Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Otosyphilis: A Review of the Literature. *Sex Transm Dis*. 2020 May;47(5):296–300.
20. Sun CB, Liu GH, Wu R, Liu Z. Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of Ocular Syphilis: 6-Years Case Series Study From an Eye Center in East-China. *Front Immunol*. 2022 10;13.
21. Nishijima T, Kawana K, Fukasawa I, Ishikawa N, Taylor MM, Mikamo H, et al. Effectiveness and tolerability of oral amoxicillin in pregnant women with active syphilis, Japan, 2010–2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1192–200.
22. Wan Z, Zhang H, Xu H, Hu Y, Tan C, Tao Y. Maternal syphilis treatment and pregnancy outcomes: a retrospective study in Jiangxi Province, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 1;20(1).
23. Ueleres Braga J, Araujo RS, De Souza ASS. The Shortage of Benzathine Penicillin and Its Impact on Congenital Syphilis Incidence: An Ecologic Study in the City of Rio de Janeiro. *Clin Infect Dis*. 2021 1;72(5):E79–87.
24. Macumber S, Singh AE, Gratrix J, Robinson JL, Smyczek P, Rathjen L, et al. Retrospective Cohort Study of the Incidence and Outcomes of Jarisch-Herxheimer Reactions Following Treatment for Infectious Syphilis in Late Pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2022 28;
25. Denman J, Hodson J, Manavi K. Infection risk in sexual contacts of syphilis: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2022;84(6):760–9.
26. Parkes-Ratanshi R, Mbazira Kimeze J, Nakku-Joloba E, Hamill MM, Namaweje M, Kiragga A, et al. Low male partner attendance after syphilis screening in pregnant women leads to worse birth outcomes: The Syphilis Treatment of Partners (STOP) randomised control trial. *Sex Health*. 2020;17(3):214–22.
27. Weerakoon AP, Fairley CK, Read TR, Bradshaw C, Forrester C, Bissessor M, et al. Syphilis infection among homosexual men reporting contact with syphilis: a case control study. *BMJ Open*. 2012 20;2(4).
28. Richardson D, Pickering A, Nichols K, Buss Z, Trotman D, Fitzpatrick C, et al. Factors associated with testing positive for syphilis among MSM who present as sexual contacts of syphilis from a clinic-based population. *Sex Transm Infect*. 2022 1;98(2):136–8.
29. Zhang X, Shahum A, Yang LG, Xue Y, Wang L, Yang B, et al. Outcomes from Re-Treatment and Cerebrospinal Fluid Analyses in Patients with Syphilis Who Had Serological Nonresponse or Lack of Seroreversion after Initial Therapy. *Sex Transm Dis*. 2021;48(6):443–50.
30. Liu Y, Bian Q, Zhang S, Wang J, Wang Z, Li J. Is repeated retreatment necessary for HIV-negative serofast early syphilis patients? *Exp Ther Med*. 2020;19(1):255–63.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Ici le nom des participants sur 2 colonnes

Groupe de travail

Pr Charles Cazanave, infectiologue, Bordeaux
Pr Nicolas Dupin, dermatologue, Paris

Dr Mathilde Pugès, infectiologue, Bordeaux

Groupe de lecture

Dr Claire BERNIER, dermatologue, Nantes
Mme Iris BICHARD, Infirmière, Paris
Dr Bénédicte CHAINE SIDIBÉ, Dermatologue, Paris
Dr Olivier CHOSIDOW, Dermatologue, Paris
Dr Jean-Noël DAUENDORFFER, Dermatologue, Paris
Dr Stéphane DAVID, médecin CeGIDD, Paris
Dr Isabelle ETIENNEY, Proctologue, Paris
Dr Guillaume FATSCHER, Médecin généraliste, Paris
Dr Marieke GEMINEL, médecin généraliste, Champigny
Sur Marne
Dr Florian HERMS, Dermatologue, Paris
Dr Evguenia KRASTINOVA, Créteil
Dr Caroline LASCOUX-COMBE, Maladies infectieuses et
tro picales, Paris

Dr Victoria MANDA Infectiologue, Paris
Dr Michel OHAYON Médecin généraliste –Sexologue, Paris
Dr Dominique PATAUT, Dermatologue, Paris
Dr Bao PHUNG, maladies infectieuses, Paris
Dr Florence POIZEAU, Dermatologue, Rennes
²Dr Romain SALLE, dermatologue CeGIDD, Boulogne-Bil-
lan court
Dr Nathalie SPENATTO, Dermato-vénérologue, Toulouse
M Lucas VALLET, TRT5/CHV, Paris

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

BPG	Benzathine Benzylpénicilline G
DS	Différence significative
HAS	Haute Autorité de santé
IM	Intra-musculaire
IST	Infection sexuellement transmissible
IV	Intra-veineux
LCS	Liquide cérébrospinal
MUI	Million d'unités internationales
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RPR	Rapid Plasma reagin
SNC	Système Nerveux Central
TNT	Test non tréponémique
UI	Unités internationales
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

