

Caroline Charlier – EMI CCH
Nadjet Benhaddou – Microbiologie CCH, CNR Syphilis
Philippe Grange – CNR Syphilis
Nicolas Dupin – CNR Syphilis
Olivia Anselem – Obstétrique CCH
Vivien Alessandrini – Obstétrique CCH
Pierre-Henri Jarreau – Pédiatre CCH
Marine Driessen – Obstétrique NEM

Hervé Lécuyer – Microbiologie NEM
Christine Pichon – Pédiatre NEM
Julie Toubiana – Pédiatre NEM
Elie Azria - Obstétrique - Saint Joseph
Fanny Autret - Pédiatre - Saint Joseph
Benoît Pilmis- Infectiologue - Saint Joseph
Alban Le Monnier - Biologie - Saint Joseph

SYPHILIS ET GROSSESSE

RAPPELS MEDICAUX

Contamination maternelle :

Contact sexuel avec personne infectée = risque de transmission de 30%

L'infection n'est pas immunisante : on peut se recontaminer après un traitement complet

Contamination fœtale :

Le risque de transmission dépend du terme de la grossesse et de l'ancienneté de l'infection.

→ Passage transplacentaire au cours d'une spirochétémie maternelle possible dès 11 SA, démontré à partir de 16 SA puis tout au long de la grossesse.

→ Spirochétémie = 70% en phase primaire, 25% au cours des syphilis secondaires, 10% pour les syphilis latentes précoces et probablement moins de 5% dans les syphilis latentes tardives.

→ Transmission mère/enfant 60-100% pour une syphilis primaire ou secondaire précoce, 40% pour une syphilis latente précoce (< 1 an), 8% pour une syphilis latente tardive

Contamination per-partum: contamination possible du nouveau-né pendant l'accouchement au contact de sécrétions maternelles infectées

Contamination post natale : exceptionnelle. Aucun cas de transmission par le lait n'a été rapporté.

Clinique

Maternelle

Incubation : 10-90 jours (3 semaines en moyenne)

Phase primaire : le chancre persiste 3 à 8 semaines et passe souvent inaperçu.

Phase secondaire : 1 à 3 mois après l'apparition du chancre. Elle est caractérisée par des éruptions cutanéomuqueuses (roséole, syphilides palmo-plantaires, plaques muqueuses, angine, perlèche), alopecie, fièvre asthénie, arthralgies, adénopathies. Tous les organes peuvent être touchés.

Neurosyphilis précoce : Invasion du système nerveux central par le tréponème dans 25 à 60% des cas de syphilis précoce. Elle est symptomatique dans 5 % des cas, avec des manifestations de méningite, atteinte des nerfs crâniens, atteintes oculaire, méningo-vascularite.

Phase de latence précoce (< 1 an après l'infection) *ou tardive* (>1 an) : asymptomatique.

Phase tertiaire : chez 40% des patients en latence tardive : atteinte cardiovasculaire (aortite, artérite pulmonaire 80%), neurologique (démence, tabès, méningite 10%) ou cutanée (gomes 10%).

Congénitale [1, 2]

40% mortalité in utero,

20% mortalité périnatale

Prématurité

Infection congénitale patente d'emblée (1/3) ou retardée (2/3) → 20% séquelles graves

Table 1. Signes échographiques évocateurs de syphilis congénitale

MFIU, RCIU Stries osseuses Anasarque foeto-placentaire Hépatosplénomégalie, hyperéchogénicité intestinale Hydrocéphalie, ventriculomégalie, calcifications cérébrales

Infection congénitale précoce (< 2 ans) avec 20% de mortalité périnatale : rhinorrhée, RCIU, lésions cutanées contagieuses (70%), planes ou nodulaires du tronc, parfois bulles palmoplantaires, ostéochondrites, arthrites, méningite ou atteinte neurologique centrale, dont pseudoparalysie d'un membre (15%), diffusion septicémique : hépatomégalie (100%) splénomégalie, adénopathies, ictère, cytopénies apparaissant souvent entre 2 et 8 semaines de vie.

La rhinorrhée a une valeur forte : riche en tréponèmes, elle survient 1-2 semaines avant l'éruption

Infection congénitale tardive (> 2 ans) : lésions « cicatricielles » conséquences des lésions précoces : atteintes osseuses dents SNC cutanées (triade de Hutchinson : dents de Hutchinson + kératite interstitielle + surdité par atteinte du VIII), défaut du palais osseux et rhagades (fentes cutanées péri orificielles).

PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION MATERNELLE

Le traitement au premier trimestre réduit quasiment complètement le risque d'infection congénitale. Objectif = dépister et traiter avant 16SA [3].

1. Sérologie de dépistage :

Quand :

- Dépistage obligatoire en début de grossesse
- Dépistage à refaire à 28SA si patiente à risque (partenaires multiples, IST récente ou actuelle)
- Dépistage à faire avant la sortie de la maternité pour toute grossesse non suivie

Quels marqueurs :

- Test tréponémique (**TT**) en dépistage (Elisa = sérologie de dépistage prescrite par le clinicien, qui dépiste un mélange d'IgG et d'IgM), à confirmer si positif par
 1. un test non tréponémique (**TNT**) avec titrage et
 2. dans tous les cas chez la femme enceinte 2^{ème} **TT** de confirmation qui sera un ImmunoBlot = western blot (Ig G, et si besoin à la demande IgM) (*Nomenclature juin 2018 femmes enceintes*).
- Tests de dépistage et les tests de suivi réalisés dans le même laboratoire +++
- Tube à gel (bouchon jaune) ou tube sec (bouchon rouge).

ELISA = dépistage IgG + IgM tréponémiques

Western Blot = IgG et à la demande Western blot IgM (tréponémique) tréponémiques

Table 2. Interprétation des marqueurs sérologiques

Test non tréponémique (TNT) = VDRL / RPR	Test tréponémique automatisé (TT) Elisa (Ig G+M) = EIA/CLIA, CMIA	Interprétation	Examen supplémentaire à faire
-	-	Sérologie négative	Aucun Répéter le TT à S2 si suspicion de syphilis récente
		Primo infection avant séroconversion	Répéter le TT à S2
-	+	Syphilis très récente	Soit 2 ^{ème} TT immédiat (western blot : demander IgG et IgM) Soit Répéter le TT et TNT à S2
		Syphilis traitée	Non
		Syphilis ancienne non traitée ou syphilis latente tardive exceptionnelle [4] Tréponématose non syphilitique possible (béjel, pian et pinta)	Soit 2 ^{ème} TT immédiat (western blot : demander IgG et IgM) Soit Répéter le TT et TNT à S2
+	+	Syphilis probable Syphilis I ^a ire, II ^a ire ou latente précoce (<1an) si asymptomatique Exceptionnels faux double positifs	2 ^{ème} TT immédiat (western blot : demander IgG et IgM)
+	+	Suspicion de d'infection néonatale avec neurosyphilis	<i>PL au NN que si la sérologie TT ou TNT est positive chez le NN</i> VDRL LCR +/- (NB pas de RPR dans le LCR) VDRL+ est indicateur de neurosyphilis. VDRL - n'exclut pas une neurosyphilis. PCR LCR +/- PCR+ confirme la neurosyphilis.

Tableau 3. Référent par site pour les diagnostics de syphilis

Cochin	CNR syphilis : cnr.ist.cch@aphp.fr Sérologie : Nadjat Benhaddou (Mail : nadjat.benhaddou@aphp.fr Tel : 0158411589 ou 2788) <u>Tests réalisés</u> : TT (=tréponémique) : CMIA = Elisa (Architect (Ig totales) automatisé / TNT : RPR (sérum), VDRL (LCR) et test de confirmation TT (=tréponémique) ImmunoBlot (= western blot) : IgG ou IgM PCR : Philippe Grange (Mail Philippe.grange@aphp.fr Tel : 0144-412-560
Necker	Référent : Hervé Lécuyer (Mail herve.lecuyer@aphp.fr , Tel : 0144 497037) <u>Tests réalisés</u> : Liaison treponema screen Chimiluminescences sur automate Liaison Diasorin TT (=tréponémique) et Rapid Plasma Reagin RPR TNT (= non tréponémique)
Saint Joseph	Iheb Elkaibi (ielkaibi@hpsj.fr) Tel : 0144127347 - ou 0144123023 (biologiste de validation) <u>Tests réalisés</u> : Prélèvement sang veineux sur tube sec avec gel et bouchon marron (BD) TT (=tréponémique) : CMIA Architect Abbott; pour le TNT (= non tréponémique) : RPR Biorad. TT (=tréponémique) de confirmation : immunoblot IgG sont transmis à Pasteur Cerba (<2/an).

2. CAT en cas de sérologie positive :

1. Contrôler

- a. en cas de prélèvement de ville : le répéter en milieu hospitalier
- b. en cas de prélèvement hospitalier : envoi d'un échantillon de sérum (restant ou à reprélever) au CNR IST bactériennes en Microbiologie à Cochin Port Royal:
→ Tube sec, ordonnance simple + photocopie du résultat joint à la demande, pour Immunoblot IgG/IgM (= **TT (=tréponémique) de confirmation** = western blot).

NB : Avant 14SA en cas de sérologie discordante ou douteuse, sans contage avéré, attendre la confirmation pour débiter le traitement.

2. Traitement

Il est essentiel de contrôler le VDRL le jour du traitement car le titre sera le titre de référence et permettra de juger de l'efficacité ou non du traitement +++

STADE	MOLECULE	SURVEILLANCE
Syphilis primaire Syphilis secondaire Syphilis latente < 1an	Extencilline (Pénicilline G retard) 1 IM 2.4 millions unités : 2 injections à 1 semaine d'intervalle*	Surveillance par l'infectiologue Sérologie de contrôle à 3, 6, 9 et 12 mois (TNT) (titre divisé par 4 tous les 3 mois ou divisé par 6 dans les 6 mois). syphilis précoce: 3, 6 et 12 mois syphilis tardive: 6,12 et 24 mois
Syphilis latente > 1 an ou non datable Syphilis tertiaire	Extencilline (Pénicilline G retard) 1 IM 2.4 millions unités : 3 injections à 1 semaine d'intervalle	
Neurosyphilis	Pénicilline G IV 3-6 Millions Unités/4H (20 Millions U/j) 14 jours	

NB : La situation d'un test tréponémique positif avec un test non tréponémique restant négatif sur 2 prélèvements à 3 semaines d'intervalle dans le même laboratoire correspond à une syphilis ancienne et non active ou une tréponématose endémique possible (béjel, pian et pinta). Dans cette situation, le risque de syphilis congénitale est nul en l'absence de nouvelle contamination, et il n'est pas nécessaire de la traiter (Peterman STD 2013).

Réaction d'Herxheimer (40% des cas)

Définition : fièvre, frissons arthralgies dans les 24H suivant l'injection d'antibiotiques

Prévention si syphilis primaire ou secondaire : paracétamol 1g 2H avant IM, puis 1g x 3 /j pdt 2j.

Si persistance d'une température >38° >2H ou apparition de contractions : consultation aux urgences où un traitement par Cortancyl (0,3 à 0,5 mg/kg/j) pourra être prescrit.

3. Avertir l'infectiologue ou le dermato-vénérologue pour organiser

- le suivi sérologique dans le même laboratoire
- le bilan IST associées (Sérologies HIV, HBV, HCV, PCR Chlamydia sur l'autoprélèvement vaginal
- le dépistage des partenaires < 3 mois (syphilis primaire), < 6 mois (syphilis secondaire), < 2 ans (syphilis latente) [4], qui seront testés à J0, S6 et M3.
- Traitement systématique des partenaires ayant eu un rapport datant de moins de 6 semaines.

Site Necker/Cochin	Caroline Charlier 01 58 41 41 11
Site Cochin	Nicolas Dupin 01 58 41 18 49
Site Saint Joseph	Benoît Pilmis 06 86 10 78 42

4. Avertir le pédiatre pour la prise en charge du nouveau-né

5. Surveillance échographique anténatale de l'enfant

- si traitement complet avant 16 SA : selon les modalités usuelles
- dans tout autre cas : par échographie mensuelle avec référent (cf tableau 1)

6. Bilan néonatal : cf infra.

Rq : Le choix de 2 doses pour une syphilis récente pendant la grossesse est une option possible de la conférence de consensus européenne [4], et une recommandation du CNR syphilis.

Rq : Neurosyphilis : Recommandations européennes : 18-21 jours Recommandations américaines 10-14 jours.

Rq : Traitement identique en cas d'infection par le VIH

Rq : En cas d'allergie : désensibilisation en hospitalisation et ttt pénicilline (cf protocole CNR en annexe 1). Le traitement par ceftriaxone n'est pas validé dans la syphilis et l'Extencilline doit être prescrite.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION CONGENITALE [9] [4]

Les éléments à collecter à la naissance :

- âge gestationnel au moment du traitement, si traitement anténatal
- signes syphilis congénitale (hépatomégalie, rhinite, hydrops, rash, pseudoparalysie d'une extrémité)
- TNT sur sérum bébé (1 ou 1,5 ml) et sérum maternel (2 ml) prélevés à la naissance, techniques en même temps (bien préciser TNT sur la demande mère et enfant et envoyer les échantillons ensemble).
- un cotylédon envoyé pour PCR si TNT de l'enfant est positif

En fonction de la situation clinique, d'autres examens peuvent être nécessaire et un traitement sera initié selon le tableau suivant :

Situation clinique	CAT
Infection confirmée / très probable (scénarios 1 CDC) ou probable (scenario 2)	
<p>Confirmée : PCR positive sur un prélèvement placentaire ou du NN: sang du cordon, sécrétions nasales, buccales, lésions de la peau (les critères sérologiques seront toujours présents)</p> <p>Très probable: 1. VDRL/RPR sérum NN titre ≥ 4 x sérum maternel ou 2. VDRL/RPR positif et signes cliniques évocateurs 3. IgM (par Western blot) bébé spécifiques positives</p> <p>Probable : Absence de signes cliniques MAIS VDRL/RPR sérum NN + mais titre < 4 x sérum maternel ET Traitement maternel non fait, mal fait (sans pénicilline), non documenté, ou fait < 4 semaines avant l'accouchement, ou absence de décroissance sérologique</p>	<p>1. Bilan supplémentaire : NFS, bilan hépatique LCR pour formule/ biochimie et TNT LCR Radiographies des os longs Reste du bilan selon contexte clinique : consultation ophtalmologique, Echographie transfontanellaire, PEA</p> <p><i>Critères de Neurosyphilis néonatale :</i> <i>GB > 25/mm³,</i> <i>Protéïnorachie > 1,5g/L (>1,7g/L c/o prématuré),</i> <i>PCR+, IgM+ et VDRL + LCR (idem adulte)</i></p> <p>2. Traitement : Pénicilline G IV 150 000 U/kg/j (25 000 U/kg x 6/j) pendant 10j (14 jours si neurosyphilis)</p> <p>3. Surveillance sérologique cf infra.</p>
Infection possible (scénario 3 et 4 CDC)	
<p>Scénarios 3 et 4 Absence de signes cliniques ET VDRL sérum NN + mais titre < 4 x sérum maternel ET Traitement maternel bien fait, PENDANT la grossesse, et > 4 semaines avant accouchement et bonne décroissance sérologique ou persistance d'un titre bas et stable de VDRL pendant toute la grossesse (pas d'argument pour rechute ou réinfection).</p>	<p>1. Pas de bilan supplémentaire 2. Surveillance sérologique 3. Extencilline 50 000 U /kg IM en dose unique</p>
Infection peu probable	
<p>Absence de signes cliniques ET VDRL sérum NN - ET Traitement maternel complet avant 16SA, ET persistance d'un titre bas et stable de VDRL pendant la grossesse (= pas de rechute ou réinfection). ATTENTION A LA FENETRE SEROLOGIQUE MATERNELLE EN CAS DE CONTAGE RECENT</p>	<p>1. Pas de bilan supplémentaire 2. Pas de surveillance sérologique 3. Pas de traitement</p>

Un seul prélèvement diagnostique est suffisant

La PCR peut être réalisée sur :

- * un cotylédon placentaire (dans un pot à ECBU sec)
- * 1ml de sang de cordon (tube sec),
- * liquide amniotique
- * liquide gastrique
- * écouvillons sur sécrétions nasales et/ou buccales (Milieu eSwab, Eswab liquide Amies, ou sur écouvillon sec) à 4°C à envoyer au CNR IST bactériennes (Cf. annexe 3)

Evaluer tout enfant né d'une mère avec sérologie syphilis positive

Bilan minimum = TNT à réaliser le même jour sur sang maternel et sang du cordon, + placenta à conserver en bactériologie pour PCR si besoin.

POUR TOUS LES ENFANTS traités surveillance clinique et sérologique

Référent : Julie Toubiana (Infectiologue pédiatre, Necker)

1. Consultation / mois 3 mois puis / 3 mois jusqu'à l'âge de 1 an.

Objectif : disparition des signes cliniques en 3 mois

2. Surveillance biologique Test tréponémique et VDRL/RPR à 3, 6 et 12 mois

sur tube sec 1 ou 1.5ml, toujours dans le même laboratoire, par la même technique

Objectif :

* VDRL/RPR à 3, 6 12 mois doit être divisé par 4 à 3 mois et négatif à 6 mois si pas d'infection congénitale

Test tréponémique (= Ac totaux maternels transmis) se négative en 6 mois ; toujours négatif à 12 mois en l'absence d'infection congénitale

En pratique si suivi à Necker :

RDV à prendre en consultation pédiatrique, les mercredis après-midi

TEL : 01.44.49.57.43 ou 01.44.49.57.44 ou 01.44.49.57.45

Premier RDV : consultation puis prise de sang

RDV suivant : prise de sang à NEM puis consultation JT à prendre 1 semaine plus tard

Rq : Réaction Jarisch Herxheimer : chez 50% des formes congénitales

Rq : atteinte cérébrale dans 50% des cas probables/prouvés justifiant la PL systématique dans ce contexte.

DIAGNOSTIC POST NEONATAL DE SYPHILIS

1. Diagnostic

Signes cliniques (cf)

test tréponémique/VDRL/RPR toujours + à 12 mois

2. Bilan

- Sérologie maternelle
- LCR pour formule/ biochimie, VDRL, PCR (25 gouttes)
- NFS, bilan hépatique
- Radiographies des os longs
- Puis selon contexte clinique : consultation ophtalmologique, Echographie transfontanellaire, PEA

3. Traitement

Pénicilline G IV 150 000 U/kg/j (en 6 doses toutes les 4 heures) pendant 10 jours (14 jours si neurosyphilis)

4. Surveillance sérologique 1 an par un test tréponémique et un VDRL/RPR.

PRISE EN CHARGE DES SOIGNANTS CONTACTS DE LÉSIONS CONTAGIEUSES

Qui ?

Soignants au contact d'un NN infecté avant qu'il ait reçu 24H de traitement

Contact à risque : exposition cutanée ou muqueuse (sain ou peau lésée) avec des sécrétions infectées (rhinorrhée, lésions cutanées ou muqueuses)

Comment ?

Antibiotiques post exposition : 1 IM d'Extencilline

Et sérologie J0 M1 M3 M6, évaluation clinique S2 à S3.

ANNEXE 1. PROTOCOLE DESENSIBILISATION PENICILLINE CNR SYPHILIS, en hospitalisation dans un service dédié, sous surveillance médicale.

Syphilis précoce		Ann Dermatol Venerol 2006;133:2519-23		
Annexe				
DÉSENSIBILISATION ORALE À LA PÉNICILLINE				
(d'après Stark et Sullivan J. Allergy and Clin. Immunol. 1987)				
Consentement éclairé signé par le patient				
SURVEILLANCE MÉDICALE RÉGULIÈRE ++++				
N° dose	Unités administrées	Voie d'administration	Espacement entre les doses	Dose et concentration
1	100 ui			1 ml (100 u/ml)
2	200 ui			2 ml
3	400 ui			4 ml
4	800 ui			8 ml
5	1 600 ui			1,6 ml (1 000 u/ml)
6	3 200 ui	ORALE	15 minutes	3,2 ml
7	6 400 ui			6,4 ml
8	12 800 ui			12,8 ml
9	25 000 ui			2,5 ml (10 000 u/ml)
10	50 000 ui			5 ml
11	100 000 ui			1 ml (100 000 u/ml)
12	200 000 ui			2 ml
13	400 000 ui			4 ml
14	200 000 ui			
15	400 000 ui	SC	15 minutes	
16	800 000 ui			
17	1 000 000 ui	IM	15 minutes	
18	Dose thérapeutique	IV	Chronologie habituelle sans jamais espacer plus de 8 heures les doses délivrées	

**Voie veineuse impérative - Chariot de réanimation à proximité
adrénaline, corticoïde injectable, antihistaminique disponibles**

Faire préparer par la pharmacie de l'hôpital les dilutions de pénicilline de 100 000 ui/ml à 100 ui/ml
à partir de la phénoxyéthylpénicilline (Oracilline suspension 1 000 000 ui/10 ml).
Passer à la péni G (flacons à 1 000 000 ui) pour les injections.

ANNEXE 2

Envoi des échantillons au CNR IST bactériennes expertise Syphilis

- Télécharger la fiche PCR TP à partir du site www.cnr-ist.fr
- Conditions d'envoi:

Nature échantillon		Température	Délai autorisé	Sous réserve	Rejet
Écouvillon	Sec	Ambiante	10 j	> 10 j et < 15 j	> 15 j
	Milieu transport	4°C	< 2 j	> 2 j et < 4 j	> 5 j
Sang total		4°C	< 2 j	> 2 j et < 4 j	> 5 j
Tout autre prélevement		4°C	< 3 j	> 3 j et < 5 j	> 5 j
		-20°C	> 7 j	/	/

- Adresse :

**MERCI DE BIEN VOULOIR REMPLIR LES
INFORMATIONS CI-DESSOUS.**

**Après avoir imprimé et rempli cette fiche,
merci de la joindre à votre envoi à l'adresse :**

CNR des IST bactériennes - Syphilis
Service de Dermatologie
Professeur Nicolas DUPIN
Hôpital Cochin - Pavillon Gustave Roussy
Étage 4, porte 405
8, rue Méchain
75014 Paris

Fax : 01 58 41 29 83

Tel : 01 44 41 25 60 / 01 58 41 18 49

Références

1. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* **1999**; 12(2): 187-209.
2. Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med* **2007**; 12(3): 198-206.
3. Gust DA, Levine WC, St Louis ME, Braxton J, Berman SM. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics* **2002**; 109(5): E79-9.
4. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2014**; 28(12): 1581-93.
5. Peterman TA, Newman DR, Davis D, Su JR. Do women with persistently negative nontreponemal test results transmit syphilis during pregnancy? *Sex Transm Dis* **2013**; 40(4): 311-5.
6. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186(3): 569-73.
7. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2014**; 9(7): e102203.
8. Qin JB, Feng TJ, Yang TB, et al. Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: a prospective nested case-control study. *Sex Transm Dis* **2014**; 41(1): 13-23.
9. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* **2010**; 59(RR-12): 1-110.
10. Benhaddou N, Grange P et Dupin N. Syphilis congénitale. *Revue des Laboratoires* 2020.