

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
|  | <b>PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE<br/>SYPHILIS<br/>ADULTE</b>             | Réf .Interne : PCD/SMIT/0006/V2/2025 |
|  | Mots clés : antibiothérapie, Syphilis, précoce, latente, Neurosyphilis | Emetteur : SMIT, CAPIAS              |

Date de mise en application : 2025

## GENERALITES

- ✓ La syphilis est une IST fréquente, souvent a- ou pauci-symptomatique.
- ✓ Elle expose à des affections sévères en cas de délais diagnostique et thérapeutique.
- ✓ Le diagnostic d'une syphilis doit motiver
  - un bilan complémentaire complet des autres IST : VIH, hépatites B et C, gonocoque ou chlamydia, HPV...
  - le dépistage du / de la / des partenaire(s)
- ✓ IL faut savoir proposer et renouveler l'offre de dépistage des IST lors des consultations de soins initiaux ou de suivi.

*Ce protocole priorise en rouge les propositions d'ATB probabiliste de première intention.*

*Les alternatives sont décrites en cas d'allergie et d'échec d'une première ligne de traitement.*

*Les posologies sont proposées pour un adulte de corpulence normale et avec fonction rénale normale. Il faut adapter ces posologies si insuffisance rénale (outils d'adaptation : fiche d'adaptation des posologies, GPR : accès GPR via VIDAL : kiosque des application Intranet du CHUG) ou si obésité (<https://abxbmi.com>)*

## PLAN :

- Page 2 : Classification de la syphilis
- Page 3 : Diagnostic sérologique
- Page 5 : Cas particulier de la neurosyphilis
- Page 6 : Traitement de la syphilis
- Page 7 : Suivi efficacité du traitement
- Page 7 : Prise en charge des partenaires
- Page 7 : où adresser patient / partenaires => CEGIDD

### Références :

- Recommandations de prise en charge des personnes ayant une syphilis, HAS-ANRS-CNS, avril 2025.
- French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009, 20:300-309.
- Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010,59:1-110.
- Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline +/- doxycycline. Communiqué commun de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), de la Société Française de Dermatologie (SFD), du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) et de la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS) du 10 Février 2014
- CNR Syphilis : <http://www.cnr-syphilis.fr>
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-12):1-110.
- Haute Autorité de Santé. Feuille de route. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Proposition de traitement de la demande. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015

## CLASSIFICATION DE LA SYPHILIS

Le terme syphilis précoce regroupe les syphilis évoluant depuis moins d'un an (dont les syphilis primaire, secondaire et latente précoce).

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Incubation</b>          | 10 à 90 jours ( <b>2-3 semaines en moyenne</b> )   |
| <b>Syphilis primaire</b>   | <b>Chancre</b> = ulcération unique, indolore, superficielle, propre et indurée survenant au site d'inoculation (pénis, vulve, langue, amygdale...)<br>Adénopathie(s) satellite(s) indolore(s) et transitoire(s)  |
| <b>Syphilis secondaire</b> | - Eruption cutanée (dont palmo-plantaire) => <b>roséole syphilitique</b><br>- Perlèche<br>- Adénopathie<br>- Alopécie en plaque, uvéite, hépatosplénomégalie, périostite, glomérulonéphrite...   |
| <b>Syphilis tertiaire</b>  | - Gomme syphilitique<br>- <b>Neurosyphilis symptomatique ou non</b> (anomalie du LCR)<br>- <b>Atteinte cardiovasculaire</b> : aortite, anévrisme artériel<br>- Atteintes ophtalmologiques, ORL, rénales, osseuses, hépatiques...   |
| <b>Syphilis latente</b>    | Tests sérologiques positifs <b>sans manifestations cliniques</b> .<br>- <b>Latente Précoce</b> < 1 an<br>- <b>Latente Tardive</b> > 1 an   |
| <b>Neurosyphilis</b>       | - peut survenir à tous les stades de la maladie : primaire, secondaire ou tertiaire et à tout moment de la maladie : précoce ou tardif.<br>- méningite chronique syphilitique. Elle est souvent associée à une atteinte vasculaire.<br>- peut se compliquer d'une atteinte radiculaire, d'une paralysie des paires crâniennes, d'une hypertension intracrânienne, d'une atteinte oculaire (rétinite, uvéite), AVC, myélite...<br>- La ponction lombaire n'est jamais normale au cours de la neurosyphilis (hyperprotéïnorachie et/ou une réaction cellulaire). |

## DIAGNOSTIC

Deux types de tests permettent le dépistage et le diagnostic de la syphilis : des tests tréponémiques (TT) et des tests non tréponémiques (TNT).

### Les tests tréponémiques TT (Ac totaux IgG et IgM)

- détectent des Ac dirigés contre des Ag du tréponème. Ils sont plus spécifiques que les TNT. Ils ont pour caractéristique de rester le plus souvent positifs après traitement et ne permettent donc pas de distinguer une syphilis active d'une syphilis guérie (cicatrice sérologique). Ils comportent les tests utilisant des techniques d'agglutination (**TPHA, TPPA**), ou immuno-enzymatiques (**sérologie tréponème en test ELISA, ou apparentés comme l'EIA**).
- spécifiques du genre *Treponema* mais pas de l'espèce pallidum, ils ne permettent pas de distinguer la syphilis des autres tréponématoses endémiques tropicales (pian, bétel, pinta).

### Les tests non tréponémiques TNT

- détectent des Ac dirigés contre des Ag cardio-lipidiques. Ils sont donc moins spécifiques que les TT.

Il s'agit de tests manuels, fondés sur une réaction d'agglutination passive ; ils sont au nombre de deux : **VDRL et RPR**.

Ils sont **considérés positifs pour une valeur  $\geq 8$  ou 1/8 si résultat rendu en dilution**.

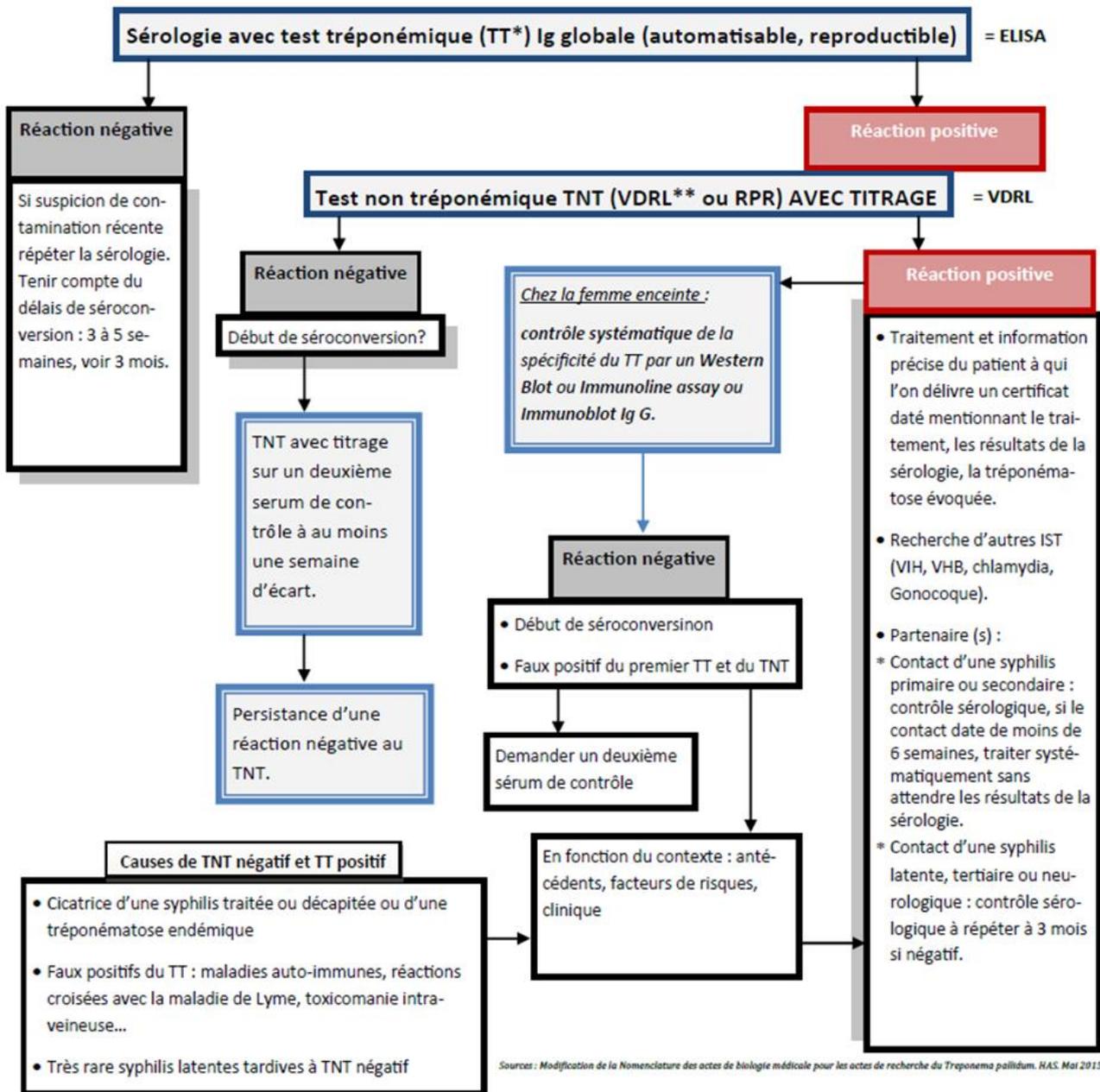
Les TT ainsi que les TNT se positivent généralement une à quatre semaines après le chancre, => donc il faut savoir répéter le test si le premier est négatif et que l'exposition est évocatrice.

La nouvelle nomenclature (2015) prévoit dans le dépistage de la syphilis un test automatisé (EIA/ELISA/CIA) qualitatif et en cas de positivité la pratique d'un test quantitatif non tréponémique (RPR/VDRL) sur le même sérum.

**Tableau d'interprétation des tests sérologiques**

|             | TPHA/TPPA +   | TPHA/TPPA -   |
|-------------|---|---|
| VDRL+/RPR + | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syphilis active &gt; J15 du chancre</li> <li>- Syphilis récemment traitée</li> <li>- Tréponématose endémique active ou récemment traitée</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faux positifs : infections virales, maladies immunologiques (lupus, antiphospholipides, gammopathie monoclonale), néoplasie, grossesse</li> </ul>                            |
| VDRL-/RPR - | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syphilis précoce active (chancre à J10-J15)</li> <li>- Syphilis guérie</li> <li>- Tréponématose endémique guérie</li> <li>- Syphilis tertiaire non traitée (pls années d'évolution)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de tréponématose</li> <li>- Syphilis récente avant 10<sup>e</sup> j du chancre (inoculation &lt; 1mois)</li> <li>- Syphilis traitée précocement et guérie</li> </ul> |

**Algorithme de diagnostic et de dépistage**



=> En cas de sérologie de dépistage douteuse ou faiblement positive, organiser un contrôle sérologique à 14 jours.

=> L'interprétation des sérologies est facilitée par la comparaison à une sérologie antérieure ; il est préférable de les effectuer dans le même laboratoire

**TROD**

Il existe aujourd'hui des tests rapides d'orientation diagnostique pour la Syphilis

Il a été validé par le Centre National de Référence de la Syphilis (Paris)

- Sa sensibilité sur l'ensemble du panel est de 88.3% (91/103).
- Spécificité de 100% pour le diagnostic sérologique de la syphilis.

## Cas particulier de la NEUROSYPHILIS

Tableau clinique de neurosyphilis possible

- à tous les stades de la maladie : primaire (rare), secondaire ou tertiaire,
- et à tout moment de la maladie : précoce ou tardif.

La neurosyphilis n'est pas plus fréquente chez les patients séropositifs VIH.

Neurosyphilis = syphilis avec manifestations neurologiques et/ou ophtalmologiques et/ou ORL.

Une consultation ophtalmologique doit être effectuée en urgence en cas de symptomatologie oculaire.

Une consultation ORL doit être effectuée en urgence en cas de symptomatologie vestibulo-cochléaire.

**Indications de la ponction lombaire devant toute symptomatologie neurologique, ophtalmologique, auditive.**

**Sont classant pour le diagnostic de neurosyphilis :**

- 1) un TPHA positif dans le LCR**
- 2) un VDRL positif dans le LCR**
- 2) une hyperprotéinorachie**
- 3) une réaction cellulaire  $\geq$  à 10 éléments/mm<sup>3</sup>**

- Le VDRL est très spécifique quand il est positif mais peu sensible  
⇒ 75% des neurosyphilis ont un VDRL négatif dans le LCR.
- Le TPHA dans le LCR est plus sensible, mais un test négatif n'exclut pas le diagnostic.
- L'hypercytose modérée (à prédominance lymphocytaire ou monocytaire, voire plasmocytaire) peut manquer.
- Aucun index (quotients d'anticorps et de protéines) n'a fait la preuve de son intérêt en pratique pour affirmer un diagnostic de neurosyphilis.
- L'interprétation est plus difficile chez les patient VIH+ (anomalies du LCR en l'absence de syphilis).

De façon contemporaine : la sérologie TPHA VDRL dans le sang est le plus souvent positive, mais avec des titres parfois faibles. Il a été décrit de rares cas de syphilis tardives à VDRL sanguin négatif.

## TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

| Phase  | Traitement de 1ère intention   | Alternatives<br>(par ordre d'efficacité prouvée)  |
|--|--|---|
| <b>Syphilis précoce</b><br>– Primaire<br>– Secondaire<br>– Latente <1 an             | <b>BENZATHINE PENICILLINE G = EXTENCILLINE® en IM</b><br>2.4 MUI en IM (fessier ou deltoïde si présence d'implant fessier)<br><u>Dose unique en 1 ou 2 injections</u><br><br>(Si le patient est sous anticoagulant, il faut privilégier la DOXYCYCLINE orale en première intention ou CETRIAXONE IV)   | <b>DOXYCYCLINE PO</b><br>200mg /j en 1 ou 2 prises pdt <u>14 jours</u><br><br>CI : grossesse et enfants < 8 ans<br>EI : photosensibilisation<br><br><b>CEFTRIAXONE en IM ou IV</b><br>1 g/j pdt <u>10 jours</u><br>Reconstituer avec 3.5 mL de lidocaïne 1% |
| <b>Syphilis tardive</b><br>– Latente > 1an<br>– ou impossible à dater<br>– Tertiaire | <b>BENZATHINE PENICILLINE G = EXTENCILLINE® en IM</b><br>2,4 MUI en IM (fessier ou deltoïde si présence d'implant fessier)<br><u>3 injections : J1, J8, J15</u><br><br>(Si le patient est sous anticoagulant, il faut privilégier la voie orale)   | <b>DOXYCYCLINE PO</b><br>200mg /j en 1 ou 2 prises pdt <u>28 jours</u><br><br>CI : grossesse et enfants < 8 ans<br>EI : photosensibilisation  |
| <b>NEUROSYPHILIS</b>   | <b>PENICILLINE G IV</b><br>20 millions ui/ jour, à adapter au poids et à la fonction rénale<br>Pdt <u>10 jours</u> en cas de forme peu graves et d'évolution rapidement favorable,<br>Pdt <u>14 jours</u> pour autres situations<br>Modalités de perfusion : soit perfusion continue en IVSE de 10 MUI pendant 12h, 2 x par jour, soit en perfusion discontinue, soit 5 M UI toutes les 6 h. | <b>CEFTRIAXONE IV</b><br>2 g/j en 1 injection pdt <u>10-14 jours</u>  |

- ❖ La prise en charge de la syphilis chez les personnes vivant avec le VIH est identique à celle de la population générale.
- ❖ 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.
- ❖ En cas d'allergie grave aux pénicillines et dans le cas d'une neurosyphilis, le traitement par doxycycline 200 mg 2 x par jour pendant 28 jours pourrait être proposé.
- ❖ Les atteintes oculaires et otologiques doivent faire l'objet d'une consultation spécifique chez le spécialiste correspondant pour caractériser le type d'atteinte et proposer si besoin des traitements complémentaires *ad hoc* (exemples traitements locaux mydriatiques ou corticoïdes).

## SYPHILIS ET GROSSESSE

### SYPHILIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

- 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<sup>e</sup> trimestre.
- En cas de diagnostic, le traitement de la syphilis doit être organisé le plus rapidement possible.
- Si la syphilis est diagnostiquée lors de la 2<sup>nd</sup>e moitié de la grossesse, une échographie obstétricale devra être effectuée à la recherche de signes de syphilis congénitale chez le fœtus

Syphilis précoce => **BENZATHINE PENICILLINE G = EXTENCILLINE® en IM**  
2,4 MUI en IM (fessier ou deltoïde si présence d'implant fessier)  
1 seule injection  
(le schéma 2 injections à 1 semaine d'intervalle n'est plus proposé)

Syphilis tardive => **BENZATHINE PENICILLINE G = EXTENCILLINE® en IM**  
2,4 MUI en IM (fessier ou deltoïde si présence d'implant fessier)  
3 injections : J1, J8, J15

Neurosyphilis ou syphilis oculaire ou otosyphilis

**PENICILLINE G IV**

20 millions ui/ jour, à adapter au poids et à la fonction rénale  
pendant 14 jours

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 (cf annexe en dernière page).

En cas d'allergie aux pénicillines, un traitement par Doxycycline peut être proposé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse mais le nouveau-né devra être traité par Benzylpénicilline G en IV à sa naissance

### SYPHILIS CONGENITALE

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

Une alternative par voie IM est possible uniquement si le LCS est normal, par Benzylpénicilline G = Extencilline® 50 000 UI/kg en une dose IM quotidienne (maximum 2,4 M UI) pendant 10 à 14 j, mais alternative plus douloureuse.

## OPTIMISATION de la TOLERANCE du TRAITEMENT

- ❖ Pour les injections en IM : remplacer tout ou partie du diluant de la Benzathine Pénicilline G par de la lidocaïne 1% sans adrénaline.
- ❖ Mesures associées possibles : séparer l'injection de 2,4 MUI en 1.2 MUI en 2 sites, marcher pendant 30 min après l'injection.
- ❖ Surveillance clinique 30 min après l'injection de Benzathine Pénicilline G.
- ❖ La prise de Doxycycline doit s'accompagner de conseils au patient : photoprotection pendant la durée du traitement, prise pendant les repas de préférence le soir, ne pas s'allonger pendant l'heure suivant la prise.
- ❖ Hospitalisation des syphilis neurologiques et cardiaques.
- ❖ Traitement symptomatique par paracétamol en cas de symptômes évocateurs de réaction de Jarisch-Herxheimer.

## SUIVI EFICACITE DU TRAITEMENT

- ❖ Disparition des signes cliniques
- ❖ Décroissance du titre de VDRL, contrôlé à 6 mois (VDRL /4), 12 et 24 mois
- ❖ Suivi du TPHA qui doit diminuer mais qui reste positif, sauf si traitement précoce : négativation possible
- ❖ **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

### ❖ ECHEC

On ne parle d'échec qu'après une surveillance à minimum 6 mois.

A 3 mois le titre de VDRL peut être stable ou augmenté ou en diminution.



Attention = sauf traitement précoce, le VDRL peut rester positif à vie ; on parle alors de cicatrice sérologique.

### ❖ RE-INFECTION

La syphilis n'est pas une pathologie immunisante

Entre 2 tests, si le VDRL augmente de  $\geq 2$  dilutions (= facteur 4), il s'agit le plus souvent d'une ré-infection.

Certains recommandent de traiter une seconde fois par 3 injections de benzathine-pénicilline G de 2.4MUI à J1-J8-J15.

## PRISE EN CHARGE DES PARTENAIRES

En cas de contact sexuel (relations anales, orales et/ou vaginales, y compris protégées) avec une personne ayant la syphilis :

- La syphilis est certaine chez le sujet source :

examiner le patient source

**Si contact > 3 mois**

Faire sérologie de la syphilis

- si + : traiter
  - si - : refaire à 6 semaines, 3 mois et +/- 6 mois
- Et reprendre l'enquête de la source de la syphilis...

**Si contact < 3 mois**

Traiter  **systématiquement**  le patient source (1 injection de Benzathine Pénicilline G) et faire une sérologie de la syphilis (sérologie initiale avant suivi)

- La syphilis est douteuse chez le sujet source : examiner le patient source et faire 1 sérologie de la syphilis

- si + : traiter
- si - : refaire à 3 mois et 6 mois

Si le partenaire semble peu compliant et risque de ne pas faire la surveillance biologique, il semble plus raisonnable de le traiter d'emblée.

**Si femme enceinte**

Traitement systématique des femmes enceintes ayant eu un rapport sexuel avec un patient atteint de syphilis.

## OÙ ADRESSER LE PATIENT ET/OU LE-LA-LES PARTENAIRES

Possibilité d'adresser pour avis et traitement puis suivi, le patient et le/la/les partenaire/s au CEGIDD (centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des IST), situé au centre-ville de Pointe-à-Pitre au CLASS de Beauperthuy, Boulevard Légitimus, derrière la salle Rémy Nainsouta, en face du Super U

Téléphone = 05 90 91 24 52



**accueil sans RDV :**

**tous les jours ouvrés de la semaine :**

**8h30-16h30**

(fermé le week-end et les jours fériés et chômés)

## Annexe : induction de tolérance à la pénicilline

| Syphilis précoce   |                     | Ann Dermatol Venerol<br>2006;133:2519-23 |   |                       |
|--|---------------------|--|---|-----------------------|
| <p><b>Annexe</b></p> <p><b>DÉSENSIBILISATION ORALE À LA PÉNICILLINE</b><br/>(d'après Stark et Sullivan J. Allergy and Clin. Immunol. 1987)<br/>Consentement éclairé signé par le patient</p> <p><b>SURVEILLANCE MÉDICALE RÉGULIÈRE ++++</b></p>                              |                     |  |   |                       |
| 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<br>sans jamais espacer plus de<br>8 heures les doses délivrées |                       |
| <p><b>Voie veineuse impérative - Chariot de réanimation à proximité<br/>adrénaline, corticoïde injectable, antihistaminique disponibles</b></p>  |                     |  |   |                       |
| <p>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).<br/>Passer à la pénicilline G (flacons à 1 000 000 ui) pour les injections.</p> |                     |  |   |                       |