

Webinar CNR des IST

Cas cliniques syphilis

Pr Nicolas Dupin
Service de Dermatologie
Hôpital Cochin
CNR Syphilis
Inserm U1016



Cas 1

Un homme de 32 ans vous consulte pour des lésions de la langue (Figure 1) apparues il y a une dizaine de jours. Il a également noté des plaques des mains et des pieds visibles sur les clichés suivants (Figure 2 et 3). Il n'a pas d'antécédents particulier et revient d'un voyage en Asie du Sud-Est où il est resté pendant 3 mois. Le reste de l'examen dermatologique est normal, il n'a pas de lésions des muqueuses ano-génitales, il a des petites adénopathies inguinales et axillaires bilatérales et se plaint de discrètes céphalées bien calmées par la prise de paracétamol







QRM1- concernant les lésions de la langue, quelle(s) est ou sont la ou les propositions exactes ?

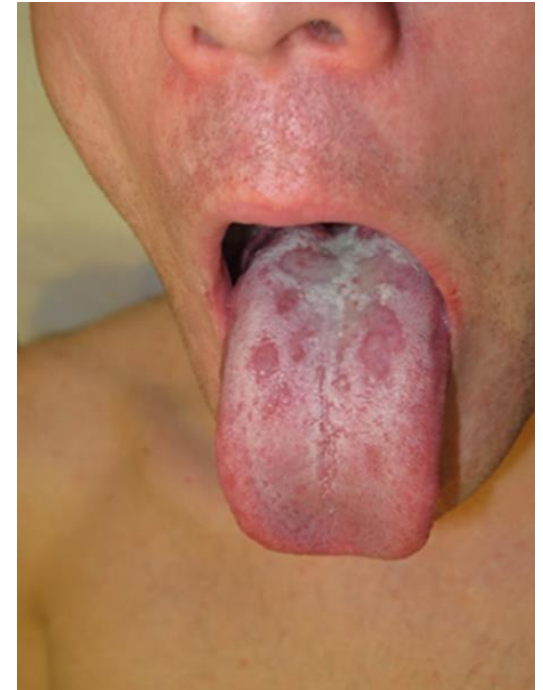
A- Il s'agit d'ulcérations

B- Il s'agit d'aphtes

C- Il s'agit d'un muguet buccal

D- il s'agit de plaques fauchées

E- Elles sont généralement indolores



QRM1- concernant les lésions de la langue, quelle(s) est ou sont la ou les propositions exactes ?

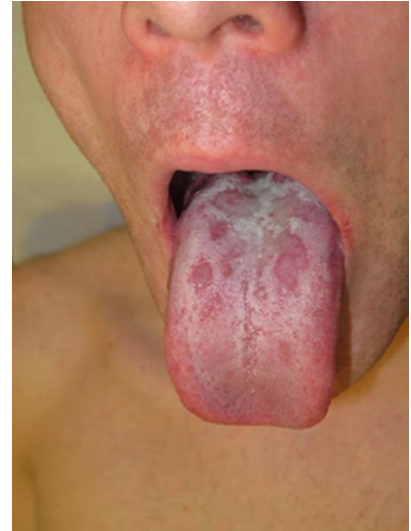
A- Il s'agit d'ulcérations

B- Il s'agit d'aphtes

C- Il s'agit d'un muguet buccal

D- il s'agit de plaques fauchées

E- Elles sont généralement indolores



Les plaques fauchées sont des lésions contagieuses

Car très riches en tréponèmes, elles sont superficielles, dépapillées

Les aphtes sont des ulcérations à fond beurre frais avec un halo érythémateux

Le muguet correspond à une candidose buccale



Muguet= candidose



Aphtes

QRM2-quel diagnostic doit être systématiquement évoqué devant de telles lésions cutanées et muqueuses ?

- A. Un érythème polymorphe
- B. Une infection à coxsackie virus
- C. Une mononucléose infectieuse
- D. Une syphilis primaire
- E. Une syphilis secondaire

QRM2-quel diagnostic doit être systématiquement évoqué devant de telles lésions cutanées et muqueuses ?

- A. Un érythème polymorphe
- B. Une infection à coxsackie virus
- C. Une mononucléose infectieuse
- D. Une syphilis primaire

E. Une syphilis secondaire

La lésion élémentaire de l'érythème polymorphe est la cocarde

Les infections à coxsackie donnent des rash sd pieds-mains-bouche, herpangine

La MNI = primo-infection EBV, rash de tous types, surtout morbilliformes surtout si amoxicilline

La syphilis primaire c'est le chancre, exulcération, à fond propre et le plus souvent unique

La syphilis secondaire est la grande simulatrice

Petit rappel sur les lésions de la
muqueuse orale au cours de la
sypphilis

Manifestations buccales de la syphilis

- Syphilis primaire: **Le chancre syphilitique**
- De siège buccal dans 8% des cas
 - Lèvres
 - Langue
 - Amygdales
- Environ 3 semaines après le contact
- Très contagieux
- Adénopathies sous-mandibulaires (4 ou 5) pouvant persister
- Faible spécificité du FN
- TPHA et VDRL peuvent être tous les 2 négatifs (10-15%)



Syphilis primaire, chancre de la langue

Michel Janier



Syphilis primaire, chancre de l'amygdale

Manifestations buccales de la syphilis

- Syphilis secondaire
- Deux mois après le contage, peut durer de 4 mois à 2-3 ans
- Les lésions de la muqueuse buccale sont très fréquentes et très contagieuses
 - Syphilides
 - Plaques muqueuses légèrement surélevées, blanc-grisâtre, entourées d'un halo érythémateux
 - Peuvent être:
 - Érythémateuses
 - Érosives
 - Ulcéreuses
 - Papuleuses
 - Fissuraires
 - Hypertrophiques
 - Végétantes
- TPHA et VDRL tous les 2 positifs avec un titre élevé du VDRL

Table II. Clinical features of 279 syphilis cases, overall and according to the HIV status.

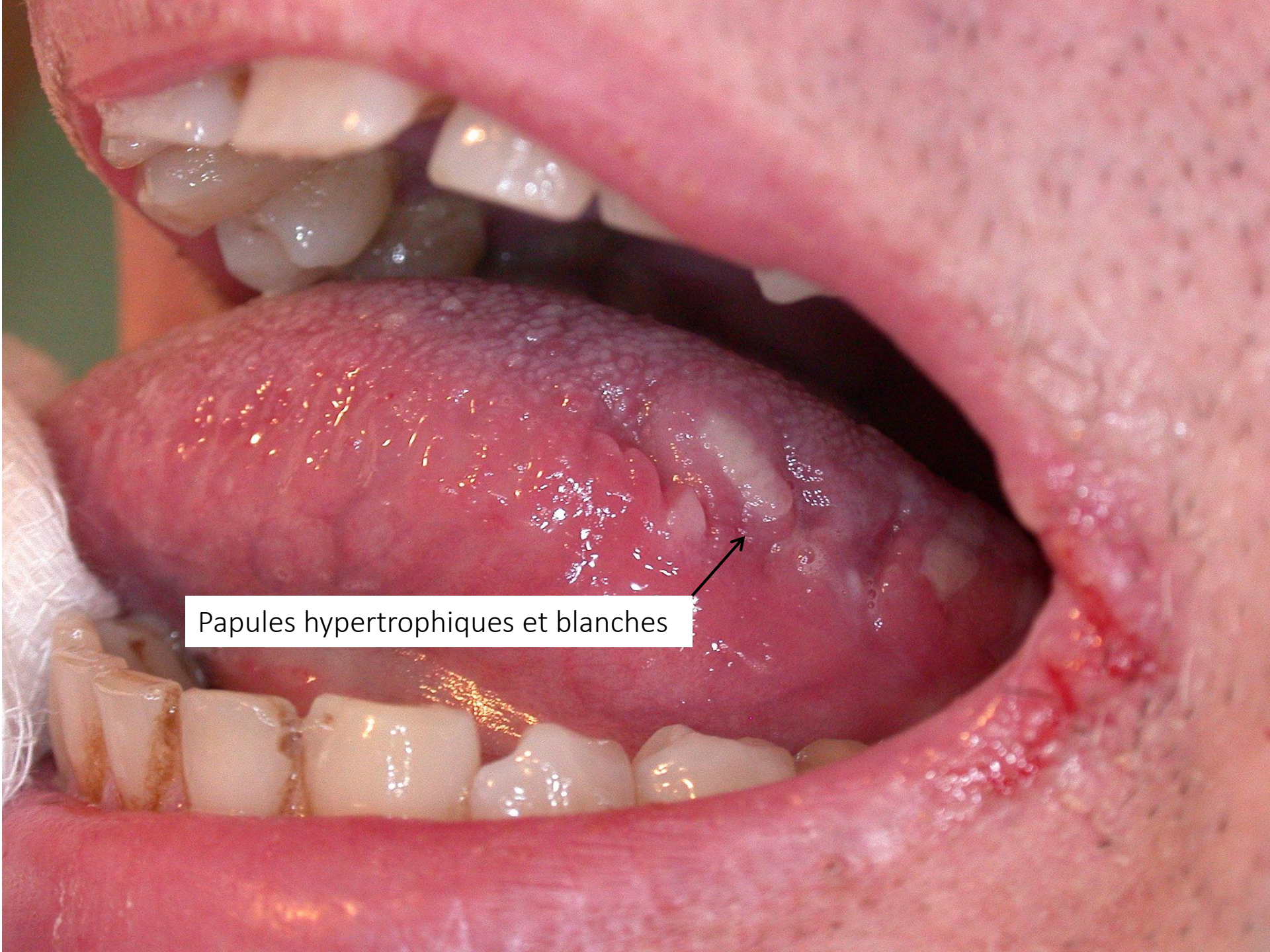
Syphilis clinical presentation	Group A (n=279)	HIV-negative patients (n=139)	HIV-positive patients (n=140)	p value
Current syphilis stage (%)				
Early syphilis	241/279 (86.4)	114/139 (82.0)	127/140 (90.7)	0.03
Primary	82/279 (29.4)	47/139 (33.8)	35/140 (25.0)	0.11
Secondary*	134/279 (48.0)	59/139 (42.5)	75/140 (53.6)	0.06
Early latent	25/279 (9.0)	8/139 (5.8)	17/140 (12.1)	0.06
Late latent or unknown-duration syphilis	38/279 (13.6)	25/139 (18.0)	13/140 (9.3)	0.03
Neurosyphilis	10/279 (3.6)	3/139 (2.2)	7/140 (5.0)	0.33
Signs of primary syphilis* (n=92)				
Chancere	92/279 (33.0)	51/139 (36.7)	41/140 (29.3)	0.19
Genital	67/92 (72.8)	42/51 (82.4)	25/41 (61.0)	0.02
Anal	16/92 (17.4)	6/51 (11.8)	10/41 (24.4)	0.11
Oral	8/92 (8.7)	3/51 (5.9)	5/41 (12.2)	0.46
Regional lymphadenopathy (satellite of a chancre)	57/92 (62.0)	34/51 (66.7)	23/41 (56.1)	0.30
Signs of secondary syphilis* (n=134)				
Generalized lymphadenopathy	71/134 (53.0)	34/59 (57.6)	37/75 (49.3)	0.34
Cutaneous eruption	115/133 (86.5)	45/58 (77.6)	70/75 (93.3)	0.009
Palms and/or soles macules and/or papules	49/134 (36.6)	24/59 (40.7)	25/75 (33.3)	0.38
Eroded mucous membrane lesions, excluding LEP	33/134 (24.6)	15/59 (25.4)	18/75 (24.0)	0.85
LEP	13/134 (9.7)	5/59 (8.5)	8/75 (10.7)	0.67
Neurosyphilis	10/134 (7.5)	3/59 (5.1)	7/75 (9.3)	0.51
Eye involvement	10/134 (7.5)	4/59 (6.8)	6/75 (8.0)	0.79

Data are number of cases (%), unless otherwise specified. LEP: Lingual eroded plaques with loss of lingual papillae (*plaques fauchées en prairies*).

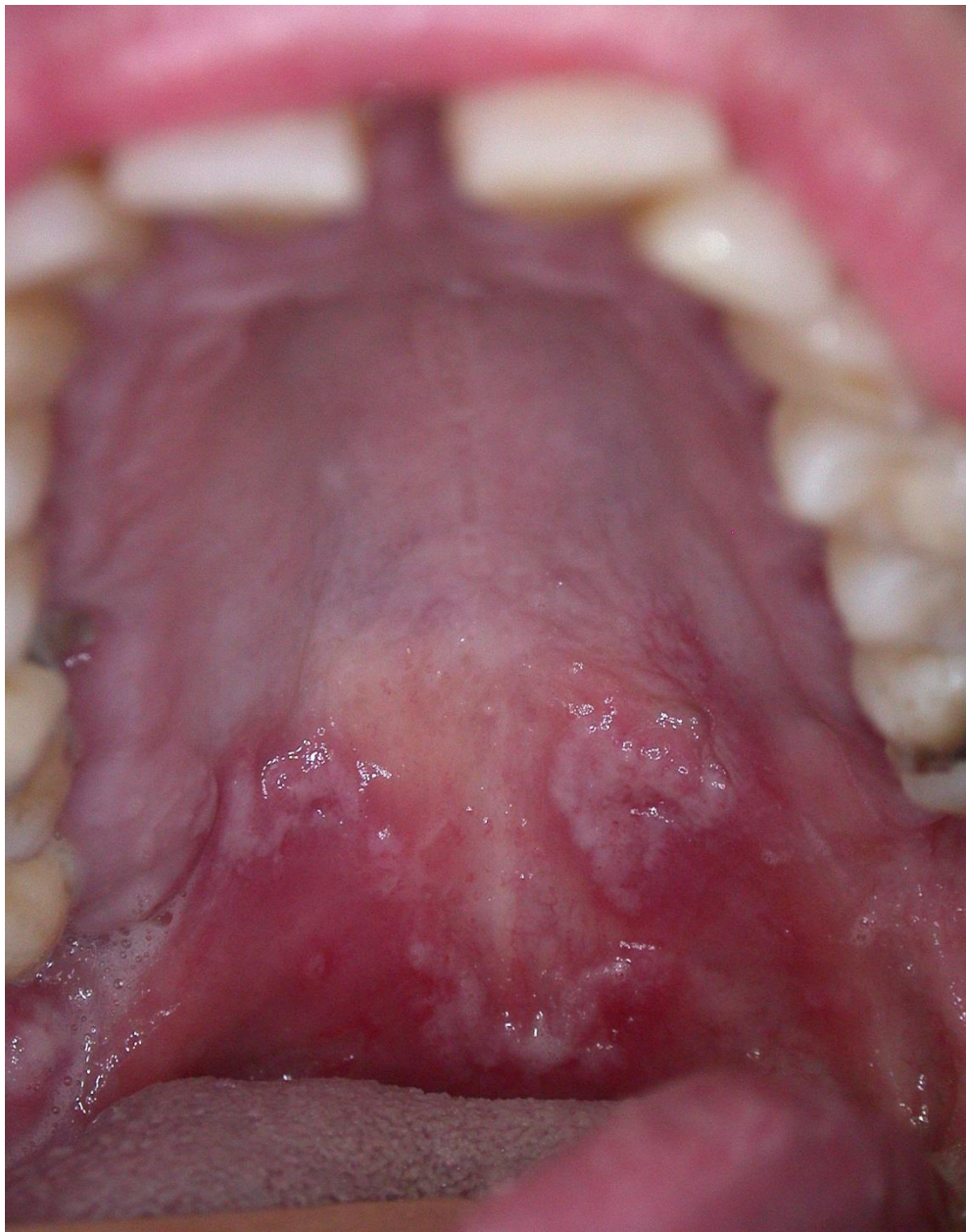
* Ten patients had clinical signs of both primary and secondary syphilis and were classified in this table as having primary syphilis.



Plaques muqueuses, grisâtres, halo érythémateux

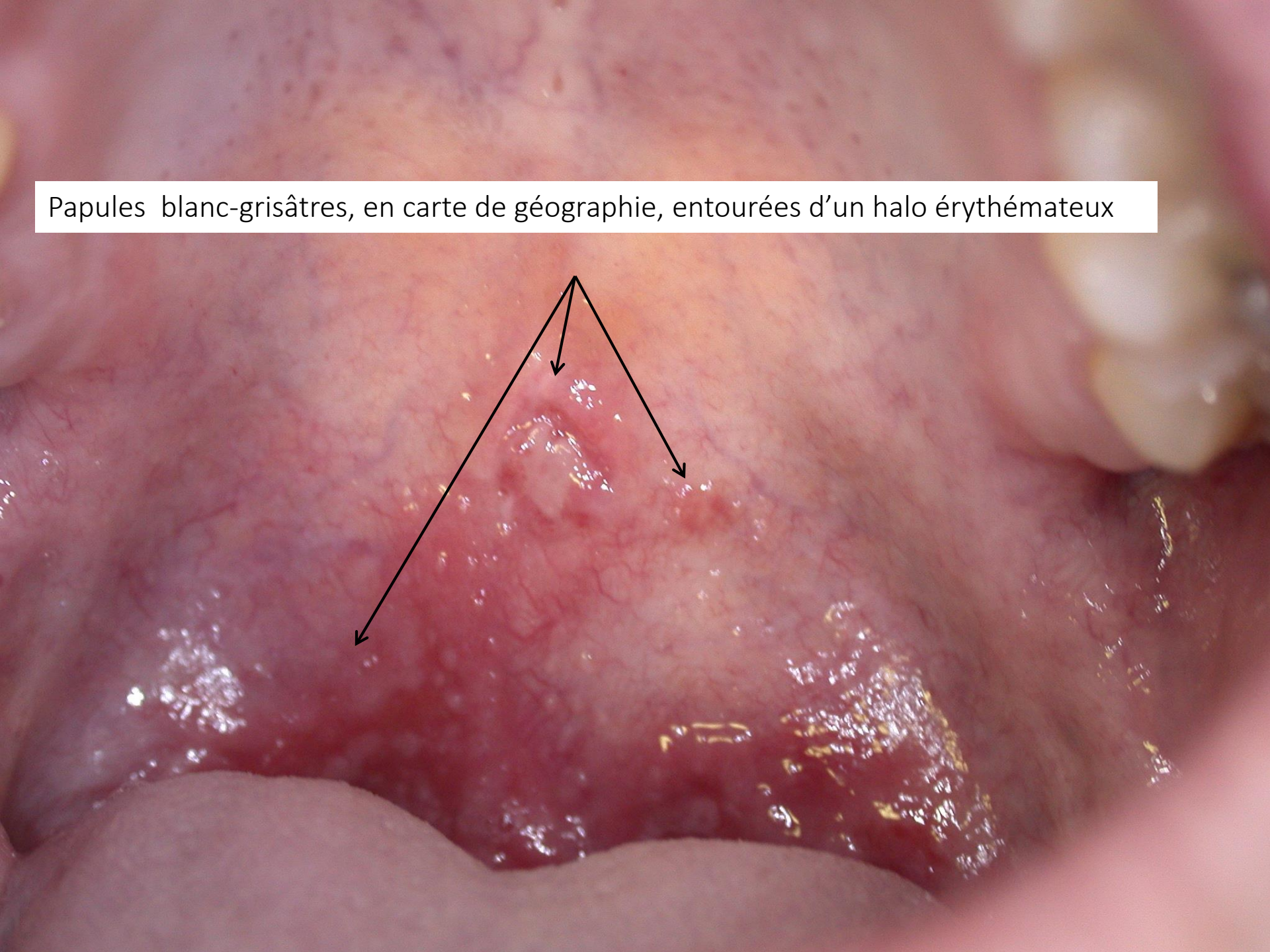


Papules hypertrophiques et blanches



Plaques hypertrophiques, fibrineuses, en carte de géographie

Papules blanc-grisâtres, en carte de géographie, entourées d'un halo érythémateux

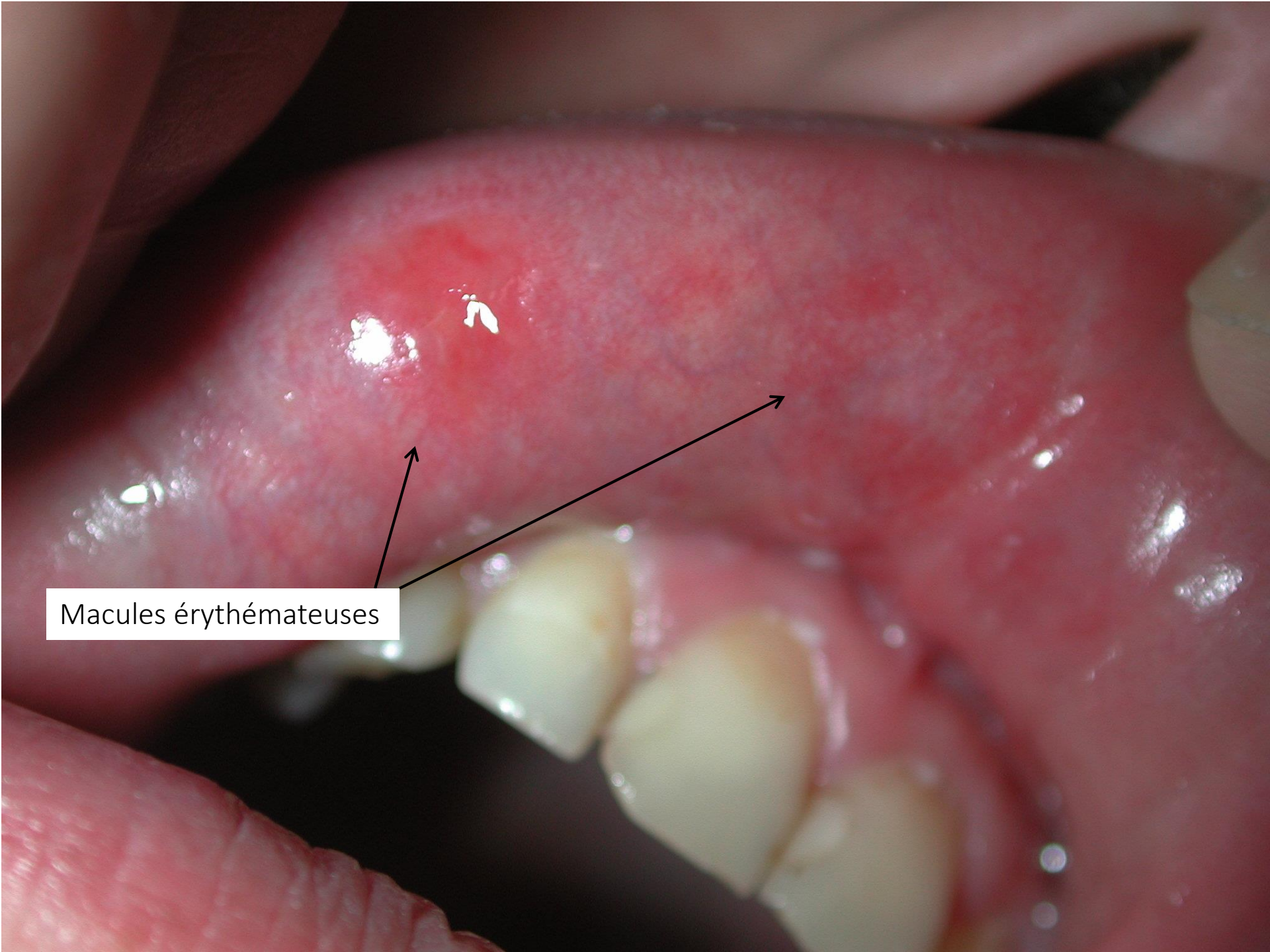




Papule unique en cible (collerette blanche)



Papule unique en cible (collerette blanche)



Macules érythémateuses



Plaques fauchées



Plaques fauchées et perlèche +++ (2 en 1)



Plaques fauchées et réticulées



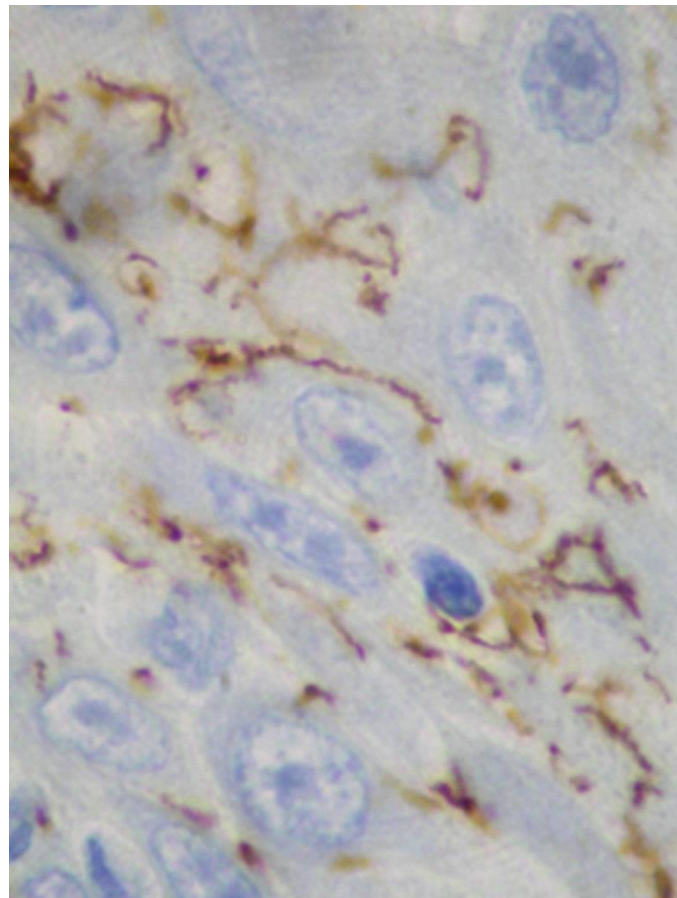
Perlèche fissuraire, uni >> bilatérale, asymétrique



Perlèche unilatérale



Perlèche fissuraire, unilatérale et asymétrique



TPHA = 1/2560

VDRL = 1/64



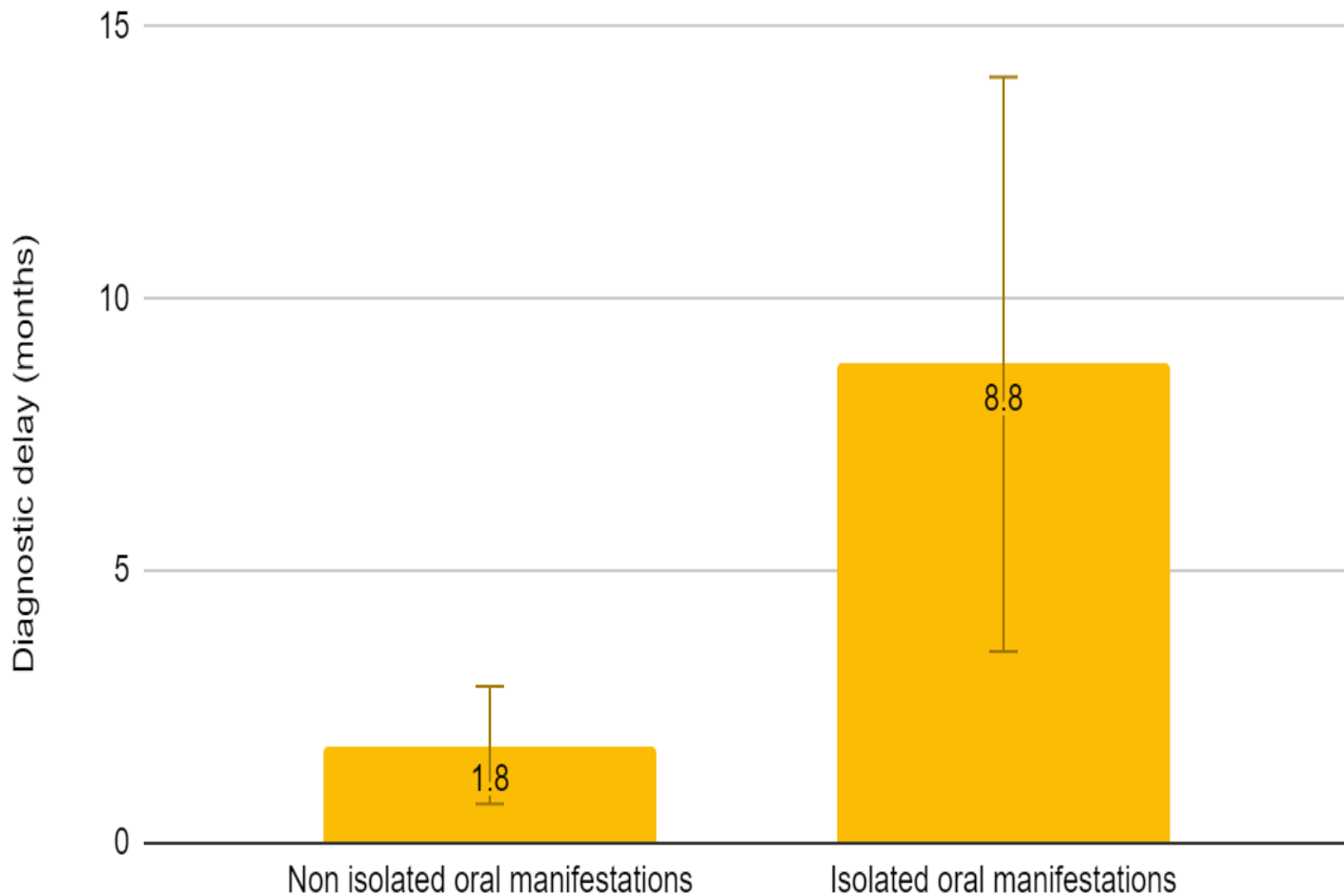
Syphilide secondaire

Syphilide érosive en carapace de tortue

- Femme 28 ans
- Lésions endobuccales depuis plusieurs semaines
- TPHA et VDRL +++
- Baisse av
- FO œdème papillaire
- PL méningite lymphocytaire



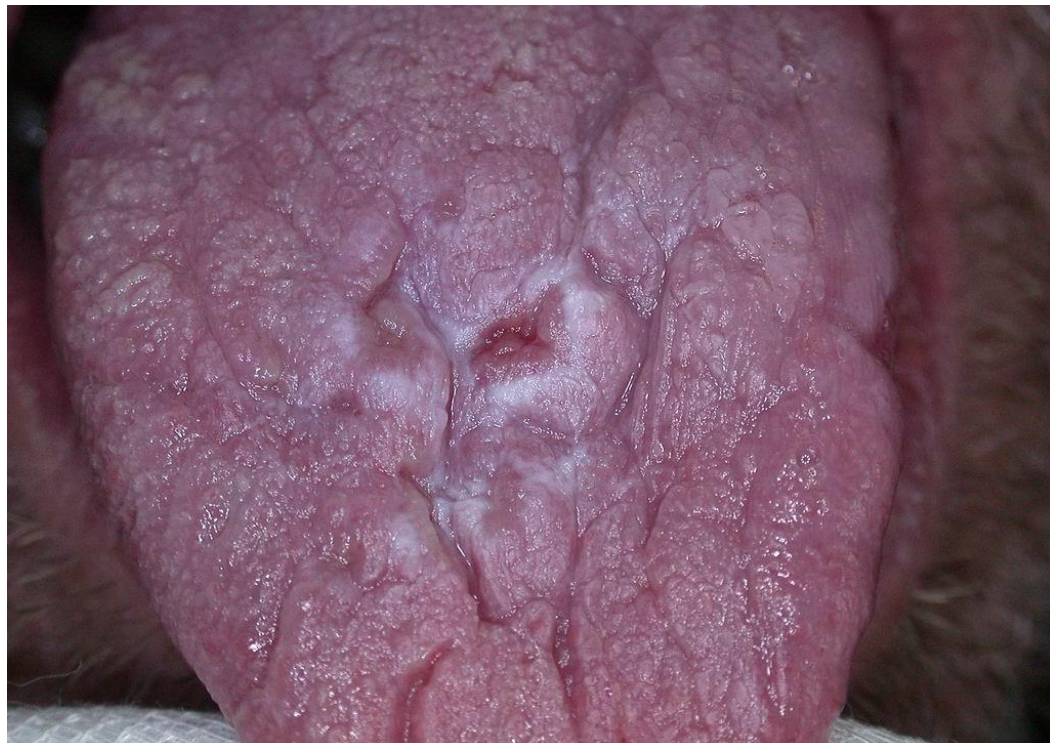
Diagnostic Delay for patients with isolated vs non isolated oral



Manifestations buccales de la syphilis

- Syphilis tertiaire
- 10% des malades non traités
- Après 4 à 7 ans
- Accompagne les syphilis neurologiques ou peut-être isolées (PL systématique)
- Faiblement contagieuses (peu ou pas de tréponème)
- Gommages syphilitiques, syphilides profondes à évolution nécrosante
 - Nodules qui va évoluer par 4 phases, crudité, ramollissement, ulcération et réparation
 - Peut aboutir à des mutilations
 - Amputation de la luvette
 - Perforation vélaire ou palatine
 - Atteinte linguale, lésions inflammatoires chroniques associant foyers de nécrose et d'ulcération évoluant vers une fibrose: glossite syphilitique
 - Risque de greffe de carcinome épidermoïde

Syphilis tertiaire



Syphilides ulcérées chroniques lichénoïdes



Gomme syphilitique, ulcération du palais

Syphilis tertiaire



Évolution après 3 injections d'Extencilline

Syphilis tertiaire



Évolution après 3 injections d'Extencilline

Syphilis tertiaire



Glossite syphilitique

QRM3- quel(s) examen(s) parmi les suivants vous permettra (ont) de confirmer votre hypothèse diagnostique ?

- A. Une sérologie VIH
- B. Un TPHA ou Elisa (test tréponémique)
- C. Un test de Nelson
- D. Un VDRL ou RPR (test non tréponémique)
- E. Un FTA



QRM3- quel(s) examen(s) parmi les suivants vous permettra (ont) de confirmer votre hypothèse diagnostique ?

A. Une sérologie VIH

B. Un TPHA ou Elisa (test tréponémique)

C. Un test de Nelson

D. Un VDRL ou RPR (test non tréponémique)

E. Un FTA



diagnostic sérologique, les règles

- **Dépistage**
 - TT (elisa, CMIA, ...) si + -> TNT (VDRL ou RPR)
 - Toujours interpréter en fonction du contexte clinique et de la prise de risque +++
- **Diagnostic**
 - Aucune sérologie spécifique de la syphilis+++
 - Syphilis I, les 2 tests TT et TNT peuvent être négatifs, FN n'est plus à la nomenclature, PCR pas remboursée
 - Syphilis II, les 2 tests TT et TNT sont très positifs
 - Syphilis III, les 2 tests sont positifs faibles ou discordants
 - Si TNT nég pas de neurosyphilis
 - Si TNT nég, on considère qu'il est guéri
 - Si TNT nég, pas (presque pas) de risque de transmission MF
 - Le suivi sur le TNT quantitatif (**dans le même laboratoire+++**)
 - Se négative en 1 an, pour syph I
 - Se négative en 2 ans, pour syph II
 - Diminution par fact 4, 2 dilutions à 6 mois
 - Faire le VDRL le jour de l'injection de BPG
 - Dialogue clinico-biologique

Le test tréponémique (Elisa) est positif et le VDRL est positif à 1/16 et vous concluez à une syphilis secondaire.

QRM4- comment interprétez-vous les céphalées chez ce patient (une ou plusieurs réponses possibles) ?

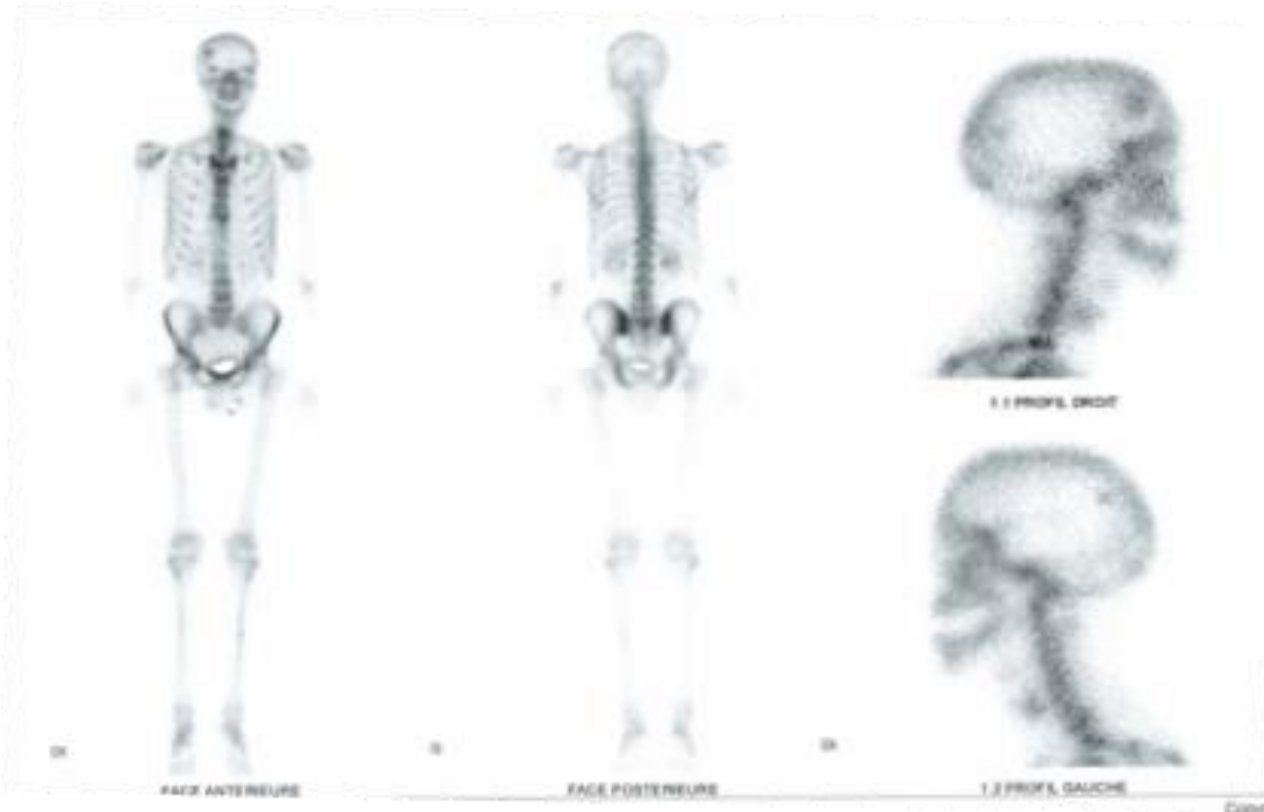
- A. Elles sont évocatrices d'une atteinte neuroméningée
- B. Elles imposent la pratique d'une ponction lombaire
- C. Elles doivent faire rechercher une tumeur cérébrale associée
- D. Elles sont associées à des micro-abcès périostés
- E. Elles sont associées à des échecs thérapeutiques

Le test tréponémique (Elisa) est positif et le VDRL est positif à 1/16 et vous concluez à une syphilis secondaire.

QRM4- comment interprétez-vous les céphalées chez ce patient (une ou plusieurs réponses possibles) ?

- A. Elles sont évocatrices d'une atteinte neuroméningée
- B. Elles imposent la pratique d'une ponction lombaire
- C. Elles doivent faire rechercher une tumeur cérébrale associée
- D. Elles sont associées à des micro-abcès périostés**
- E. Elles sont associées à des échecs thérapeutiques

Une autre particularité, l'atteinte osseuse, les abcès périostés



QRM5-quel(s) autre(s) examen(s) demandez-vous parmi les suivants ?

A.Sérologie de l'hépatite B

B.Sérologie herpès

C.Sérologie Chlamydia

D.Sérologie VIH

E. PCR chlamydia sur le 1^{er} jet urinaire

QRM5-quel(s) autre(s) examen(s) demandez-vous parmi les suivants ?

A. Sérologie de l'hépatite B

B. Sérologie herpès

C. Sérologie Chlamydia

D. Sérologie VIH

E. PCR chlamydia sur le 1^{er} jet urinaire

Le bilan IST minimal est: sérologie VIH1 et 2, sérologie de l'hépatite B, PCJ PJU CT/NG

Se discutent:

Sérologie hépatite A et C, PCR CT/NG gorge et anus chez les HSH

Chez les femmes multipartenaires: PCR CT/gorge et anus en fonction des prises de risque

Vérifier les vaccinations +++

Les examens pratiqués montrent une sérologie d'hépatite B en faveur d'un profil vaccinal, une sérologie VIH négative et la PCR chlamydia est négative sur le 1^{er} jet urinaire. Vous concluez à une syphilis secondaire non compliquée.

QRM6- quel traitement préconisez-vous ?

- A. Benzathine pénicilline G (Extencilline), 2,4 millions d'unités, 3 injections intramusculaire à 8 jours d'intervalle
- B. Doxycycline 100 mg x 2 fois par jour pendant 7 jours
- C. Azithromycine 1 gr x 2 en dose unique
- D. Benzathine pénicilline G, 2,4 millions d'unités en une seule injection intramusculaire
- E. Ceftriaxone 500 mg intramusculaire en dose unique

Les examens pratiqués montrent une sérologie d'hépatite B en faveur d'un profil vaccinal, une sérologie VIH négative et la PCR chlamydia est négative sur le 1^{er} jet urinaire. Vous concluez à une syphilis secondaire non compliquée.

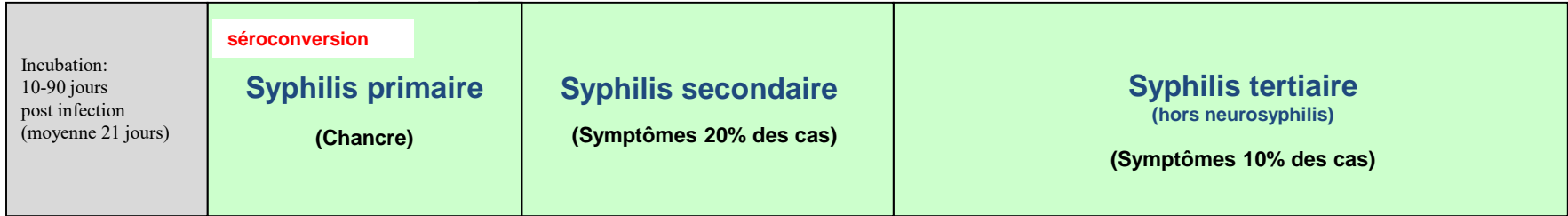
QRM6- quel traitement préconisez-vous ?

- A. Benzathine pénicilline G (Extencilline), 2,4 millions d'unités, 3 injections intramusculaire à 8 jours d'intervalle
- B. Doxycycline 100 mg x 2 fois par jour pendant 7 jours
- C. Azithromycine 1 gr x 2 en dose unique
- D. Benzathine pénicilline G, 2,4 millions d'unités en une seule injection intramusculaire**
- E. Ceftriaxone 500 mg intramusculaire en dose unique

Traitement de la syphilis

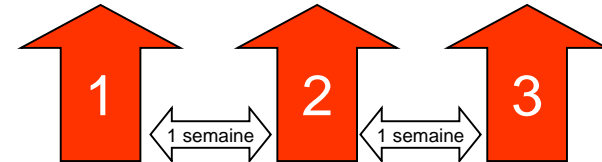
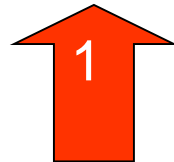
Latente précoce < 1 an d'évolution

Latente tardive > 1 an d'évolution
ou que l'on ne peut pas dater



< 1 an : une injection

> 1 an : 3 injections



TRAITEMENT : Benzathine pénicilline G
Injection IM de 2,4 Millions d'unités

SI ALLERGIE

Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 14 j

SI ALLERGIE

S'assurer de l'absence de neurosyphilis
Doxycycline 100 mg/12 h PO pendant 28 j

Le patient revient 3 heures après l'injection, car il a de la fièvre et que ses céphalées se sont aggravées et s'associent à des myalgies. A l'examen, vous constatez que les lésions palmo-plantaires sont plus infiltrées et plus marquées.

QRM7- comment interprétez-vous ces manifestations cliniques (une ou plusieurs réponses possibles) ?

- A. Il s'agit d'une allergie à la pénicilline
- B. Il s'agit d'une réaction d'Herxheimer
- C. La fièvre doit faire rechercher une virose associée
- D. Les myalgies doivent faire rechercher une polymyosite
- E. Elles doivent faire rechercher une résistance du tréponème à la pénicilline

Le patient revient 3 heures après l'injection, car il a de la fièvre et que ses céphalées se sont aggravées et s'associent à des myalgies. A l'examen, vous constatez que les lésions palmo-plantaires sont plus infiltrées et plus marquées.

QRM7- comment interprétez-vous ces manifestations cliniques (une ou plusieurs réponses possibles) ?

A. Il s'agit d'une allergie à la pénicilline

B. Il s'agit d'une réaction d'Herxheimer

C. La fièvre doit faire rechercher une virose associée

D. Les myalgies doivent faire rechercher une polymyosite

E. Elles doivent faire rechercher une résistance du tréponème à la pénicilline

QRM8- sur quel(s) examen(s) repose(nt) la suivi biologique après le traitement ?

A. Le TPHA quantitatif

B. Le VDRL qualitatif

C. Le VDRL quantitatif

D. Le TPHA qualitatif

E. Le test de Nelson

QRM8- sur quel(s) examen(s) repose(nt) la suivi biologique après le traitement ?

A. Le TPHA quantitatif

B. Le VDRL qualitatif

C. Le VDRL quantitatif

D. Le TPHA qualitatif

E. Le test de Nelson

QRM9- quel est le rythme des visites et des contrôles biologiques préconisé au décours du traitement d'une syphilis secondaire ?

- A. Il faut revoir le patient tous les mois pendant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- B. Il faut le revoir tous les 2 mois pendant 2 ans
- C. Il faut le revoir à 3, 6 et 12 mois puis tous les ans jusqu'à négativation du VDRL
- D. Il faut le revoir à 6 mois seulement
- E. La surveillance n'est pas nécessaire

QRM9- quel est le rythme des visites et des contrôles biologiques préconisé au décours du traitement d'une syphilis secondaire ?

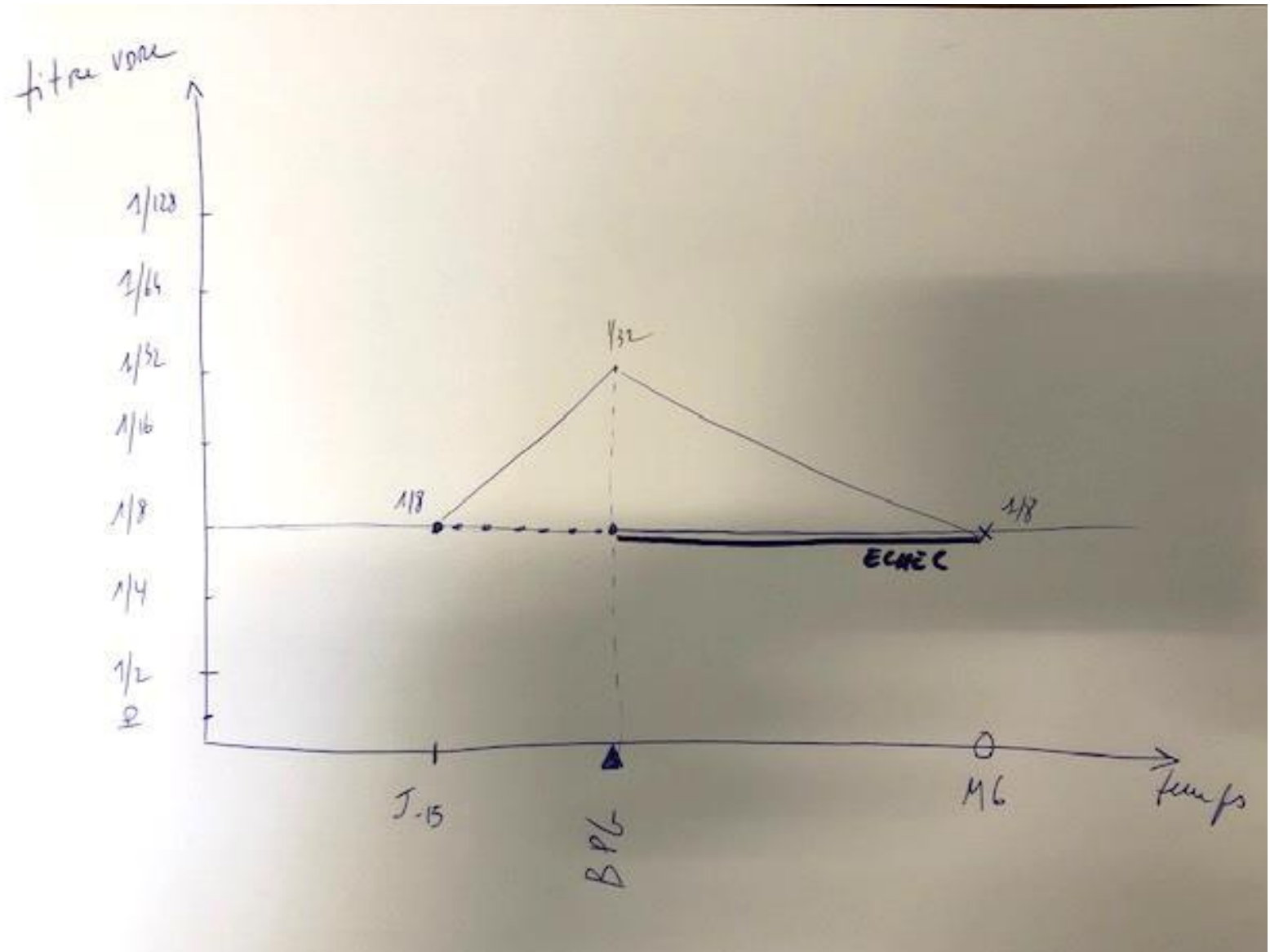
- A. Il faut revoir le patient tous les mois pendant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- B. Il faut le revoir tous les 2 mois pendant 2 ans
- C. Il faut le revoir à 3, 6 et 12 mois puis tous les ans jusqu'à négativation du VDRL**
- D. Il faut le revoir à 6 mois seulement
- E. La surveillance n'est pas nécessaire

Suivi sérologique des Syphilis traitées

- Indispensable, dans le même laboratoire
- Sur les tests non tréponémiques (VDRL), prélevés à J0 du traitement puis à 3, 6 et 12 mois, 24 mois dans les syphilis tardives
- Diminution du titre de 2 dilutions (titre divisé par 4) à 6 mois
- Négativation – « seroconverters » = guérison
- Toute augmentation de 2 dilutions et plus = re contamination

- En pratique, souvent pas de suivi... < 60%

Pourquoi il faut que le VDRL soit fait le jour de l'injection de BPG



A 6 mois, le titre du VDRL du patient est à $\frac{1}{4}$, il souhaite être traité à nouveau car il a lu sur internet que seule la négativation du VDRL affirme la guérison.

QRM10- que lui répondez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- A. Il faut faire 3 injections de benzathine pénicilline G (Extencilline) car il est effectivement en échec sérologique
- B. Il faut retraiter mais avec seulement une injection de benzathine pénicilline G (Extencilline)
- C. Le traitement est inutile car le VDRL a baissé de 2 dilutions
- D. Il faut programmer une nouvelle visite et un nouveau VDRL dans 6 mois
- E. Le VDRL devrait se négativer dans un délai de 1 an dans son cas

A 6 mois, le titre du VDRL du patient est à $\frac{1}{4}$, il souhaite être traité à nouveau car il a lu sur internet que seule la négativation du VDRL affirme la guérison.

QRM10- que lui répondez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- A. Il faut faire 3 injections de benzathine pénicilline G (Extencilline) car il est effectivement en échec sérologique
- B. Il faut retraiter mais avec seulement une injection de benzathine pénicilline G (Extencilline)
- C. Le traitement est inutile car le VDRL a baissé de 2 dilutions**
- D. Il faut programmer une nouvelle visite et un nouveau VDRL dans 6 mois**
- E. Le VDRL devrait se négativer dans un délai de 1 an dans son cas

Le patient est perdu de vue et revient 2 ans plus tard car il présente des douleurs de l'œil droit depuis 10 jours associées à une baisse de la vue. A l'examen son œil est rouge (Figure 4). Le reste de l'examen clinique est normal en dehors de petites plaques érythémateuses du front également visibles sur le cliché. Le bilan pratiqué montre une NFS normale, une CRP à 12 mg/l (normale <5), des AST et des ALT à la limite supérieure de la normale. Le contrôle de la sérologie syphilitique montre un VDRL à 1/32 et le TPHA est positif à 1/1280, le patient n'avait pas refait de tests depuis 2 ans.



QRM11-quel est le diagnostic le plus probable pour son atteinte ophtalmique ?

- A. Conjonctivite
- B. Kératite
- C. Névrite optique
- D. Episclérite
- E. Uvéite antérieure



QRM11-quel est le diagnostic le plus probable pour son atteinte ophtalmique ?

A. Conjonctivite

B. Kératite

C. Névrite optique

D. Episclérite

E. Uvéite antérieure



QRM12-quelle est la cause la plus probable de cette uvéite ?

- A. Un syndrome de Fiessinger-Leroi
- B. La sarcoïdose
- C. Une maladie de Behçet
- D. Une syphilis
- E. Une primo-infection VIH



QRM12-quelle est la cause la plus probable de cette uvéite ?

A. Un syndrome de Fiessinger-Leroi

B. La sarcoïdose

C. Une maladie de Behçet

D. Une syphilis

E. Une primo-infection VIH



Vous concluez à une neurosyphilis précoce avec uvéite antérieure.

QRM13- parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est ou sont vraie(s) pour la suite de la prise en charge

- A. La pratique d'une ponction lombaire est systématique
- B. La pratique d'une ponction lombaire n'est justifiée qu'en présence de céphalées
- C. La sérologie VIH doit être demandée
- D. La ponction lombaire ne sera faite que si le patient a une sérologie VIH positive
- E. La ponction lombaire est dans tous les cas inutile

Vous concluez à une neurosyphilis précoce avec uvéite antérieure.

QRM13- parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est ou sont vraie(s) pour la suite de la prise en charge

A. La pratique d'une ponction lombaire est systématique +/-

B. La pratique d'une ponction lombaire n'est justifiée qu'en présence de céphalées

C. La sérologie VIH doit être demandée

D. La ponction lombaire ne sera faite que si le patient a une sérologie VIH positive

E. La ponction lombaire est dans les tous les cas inutile



La PL n'est pas recommandée dans les syphilis oculaires ou ORL isolées car dans plus d'un 1/3 des cas le LCR sera normal et les données du LCR ne changent pas forcément la prise en charge

Vous avez fait la ponction lombaire qui a confirmé qu'il y avait une méningite associée à l'uvéïte

QRM14- quelle(s) est ou sont la ou les proposition(s) exacte(s) parmi les suivantes ?

- A. Une hospitalisation est nécessaire
- B. Le traitement repose sur 3 injections de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline) à 8 jours d'intervalle
- C. Le traitement repose sur la pénicilline G iv pendant 14 jours
- D. Une injection de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline) est suffisante
- E. Le traitement repose sur la doxycycline 100 mg x 2 par jour pour 28 jours

Vous avez fait la ponction lombaire qui a confirmé qu'il y avait une méningite associée à l'uvéite

QRM14- quelle(s) est ou sont la ou les proposition(s) exacte(s) parmi les suivantes ?

A. Une hospitalisation est nécessaire

B. Le traitement repose sur 3 injections de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline) à 8 jours d'intervalle

C. Le traitement repose sur la pénicilline G iv pendant 14 jours

D. Une injection de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline) est suffisante

E. Le traitement repose sur la doxycycline 100 mg x 2 par jour pour 28 jours

Traitement de la neurosyphilis

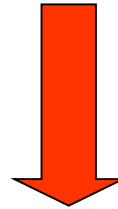
< 1 an d'évolution

> 2 à 3 ans d'évolution

Incubation:
10-90 jours
post infection
(moyenne 21 jours)

Neurosyphilis précoce
(Uvéite, altération nerfs craniens,
altération oculaire, ménigo-vascularite)

Neurosyphilis tardive



TRAITEMENT IDENTIQUE :
pénicilline G injection iv de 20 Millions d'unités/ j pendant 14 j
ou
ceftriaxone 2 gr iv 10 à 14 j (mais pas bien validé)

SI ALLERGIE : INDUCTION DE TOLERANCE
(voir protocole en annexe)

Alternative ?

Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study



Thomas Bettuzzi*, Aurélie Jourdes*, Olivier Robineau, Isabelle Alcaraz, Victoria Manda, Jean Michel Molina, Maxime Mehlen, Charles Cazanave, Pierre Tattevin, Sami Mensi, Benjamin Terrier, Alexis Régent, Jade Ghosn, Caroline Charlier, Guillaume Martin-Blondel†, Nicolas Dupin†

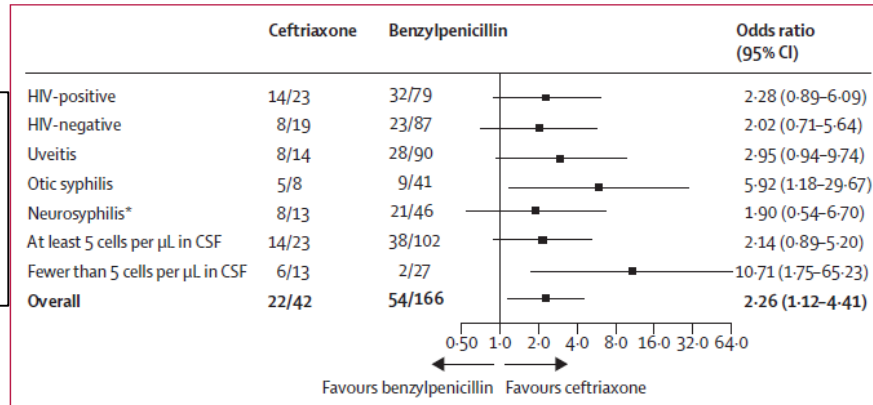
We observed 41 instances of overall clinical response (98% in the ceftriaxone group versus 125 (76%) in the benzylpenicillin group (crude odds ratio [OR] 13.02 [95% CI 1.73–97.66], $p=0.017$). After propensity score weighting, overall clinical response rates remained different between the groups (OR 1.22 [95% CI 1.12–1.33], $p<0.0001$). 22 (52%) patients in the ceftriaxone group and 55 (33%) in the benzylpenicillin group had a complete response (crude OR 2.26 [95% CI 1.12–4.41], $p=0.031$), with no significant difference after propensity score weighting (OR 1.08 [95% CI 0.94–1.24], $p=0.269$). Serological response at 6 months did not differ between the groups (21 [88%] of 24 in the ceftriaxone group vs 76 [82%] of 93 in the benzylpenicillin group; crude OR 1.56 [95% CI 0.42–5.86], $p=0.50$), whereas hospital stay was shorter for patients in the ceftriaxone group than for those in the benzylpenicillin group (mean 13.8 days [95% CI 12.8–14.8] vs 8.9 days [5.7–12.0], $p<0.0001$). No major adverse effects were reported in either group.

Réponse clinique: 98% (CFT) vs 76% (PéniG) $p = 0,017$
 Réponse complète: 52% (CFT) vs 33% (PéniG) $p = 0,031$
 Rép sérologique à 6 mois: 88% (CFT) vs 82% (PéniG) NS
 Durée d'hospitalisation: 8,9J (CFT) vs 13,8j (PéniG) $p<0,0001$

	Ceftriaxone	Benzylpenicillin	p value
Intention-to-treat analysis			
Complete response, propensity score-weighted OR*	1.08 (0.94–1.24)	1 (ref)	0.27
Overall response, propensity score-weighted OR*	1.22 (1.12–1.33)	1 (ref)	<0.0001
Length of hospital stay, days (95% CI)	8.9 (5.7–12.0)	13.8 (12.8–14.8)	<0.0001
Serological response, crude OR (n=117)	1.56 (0.42–5.86)	1 (ref)	0.50
Per-protocol analysis			
Complete response, propensity score-weighted OR*	1.22 (1.06–1.42)	1 (ref)	0.0079
Overall response, propensity score-weighted OR	1.22 (1.11–1.34)	1 (ref)	<0.0001
Including CSF-VDRL (n=144)			
Complete response, propensity score-weighted OR*	1.18 (1.01–1.38)	1 (ref)	0.037
Overall response, propensity score-weighted OR	1.27 (1.13–1.42)	1 (ref)	<0.0001

OR=odds ratio. CSF=cerebrospinal fluid. *The variables included in the propensity score were age, sex, centre, HIV status, neurosyphilis subtype, and history of syphilis.

Table 2: Endpoints according to treatment regimen



NS légère vs NS sévère –(light vs severe)

NS légère

- NS OPH antérieure sans atteinte du NO ou sans atteinte rétinienne
- NS ORL
- NS avec atteinte paires crâniennes
- Méningite non compliquée

→ **Traitement**

- Ceftriaxone 1grx2 (ou panachage, début PénicG relais rapide par ceftriaxone)
- Surveillance ambulatoire lorsqu'elle est réalisable
- Revoir à distance pour PEC des séquelles

NS sévère

- NS OPH avec menace sur la vision
- Méningite avec encéphalite
- Syphilis vasculaire cérébrale
- PG
- Tabès
- Autres tableaux démentiels

→ **Traitement**

- Pénicilline G 20 MU 14 j
- Hospitalisation pendant tte la durée
- Surveillance ambulatoire lorsqu'elle est réalisable
- Revoir à distance pour PEC des séquelles

Le patient a une partenaire de 24 ans avec laquelle il a eu des rapports il y a moins d'un mois.

QRM15- quelle sera votre attitude vis-à-vis de sa partenaire ? (une ou plusieurs réponses possibles)

- A. Vous l'examinez à la recherche de lésions évocatrices de syphilis
- B. Vous ne traitez que si la sérologie de syphilis est positive
- C. Vous faites une sérologie de la syphilis
- D. Vous traitez par une injection de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline)
- E. Vous la traitez par doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours

Le patient a une partenaire de 24 ans avec laquelle il a eu des rapports il y a moins d'un mois.

QRM15- quelle sera votre attitude vis-à-vis de sa partenaire ? (une ou plusieurs réponses possibles)

- A. Vous l'examinez à la recherche de lésions évocatrices de syphilis
- B. Vous ne traitez que si la sérologie de syphilis est positive
- C. Vous faites une sérologie de la syphilis
- D. Vous traitez par une injection de 2,4 millions unités de benzathine pénicilline G (Extencilline)
- E. Vous la traitez par doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours

Sujets contacts sexuels

Syphilis est certaine chez le sujet source

- *Si contact > 3 mois*
 - Sérologie syphilis
 - +: traiter
 - -: refaire à 3 mois
- *Si contact < 3 mois*
 - Tt systématique du contact
 - Faire sérologie syphilis systématiquement

Syphilis est douteuse chez le patient source

- Examiner le patient contact
- Faire sérologie syphilis
 - +: traiter
 - -: refaire à 3 mois

Cas 2

Homme 63 ans

16/08/2024

Consulte le **9 Août 2024** pour une ulcération génitale
Notion de rapports non protégés avec d'autres hommes
Bilan du 09/08:
VIH, VHB, VHC négatifs
PCR NG/CT + sur le PJU, négatives à la gorge et l'anus
Sérologie de syphilis négative (Elisa Tp Abbott)

Revu le **16 Août 2024**
Notion d'adénopathie inguinale
PCR herpès 1 et 2, VZV, monkeypox, CT négatives sur l'ulcération
TROD syphilis négatif
Traitement par doxycycline 200 mg/j pour traiter l'infection à CT



Quel examen prescrivez vous ?

PCR Tp

- Revu le **23/08/2024**
- Après soins locaux ayant permis de faire tomber la croûte
- PCR Tp du 16/08/2024: positive
- Elisa syphilis positif à 8 avec VDRL négatif
- Diagnostic de chancre syphilitique
- traitement par Extencilline 2,4 MUI IM



Place de la PCR pour le diagnostic de syphilis primaire

Table 2 Comparison of *Treponema pallidum* detection with the *polA* and *tpp47* simplex qPCR, combined qPCR and nPCR assays

Diagnosis	<i>T. pallidum</i> molecular detection						
	Pos*, n (%)	TP, n	FP, n	TN, n	FN, n	Se (%)	Sp (%)
<i>polA</i> simplex qPCR†							
Primary syphilis, n=112	149 (47)	93	–	–	19	83	–
Secondary syphilis, n=63		53	–	–	10	84	–
No syphilis, n=145		–	3	142	–	–	98
<i>tpp47</i> simplex qPCR‡							
Primary syphilis, n=112	141 (44)	90	–	–	22	80	–
Secondary syphilis, n=63		47	–	–	16	75	–
No syphilis, n=145		–	4	141	–	–	97
Combined qPCR§							
Primary syphilis, n=112	155 (48)	98	–	–	14	88	–
Secondary syphilis, n=63		57	–	–	6	91	–
No syphilis, n=145		–	0	145	–	–	100
nPCR¶							
Primary syphilis, n=112	148 (46)	93	–	–	19	83	–
Secondary syphilis, n=63		55	–	–	8	87	–
No syphilis, n=145		–	0	145	–	–	100

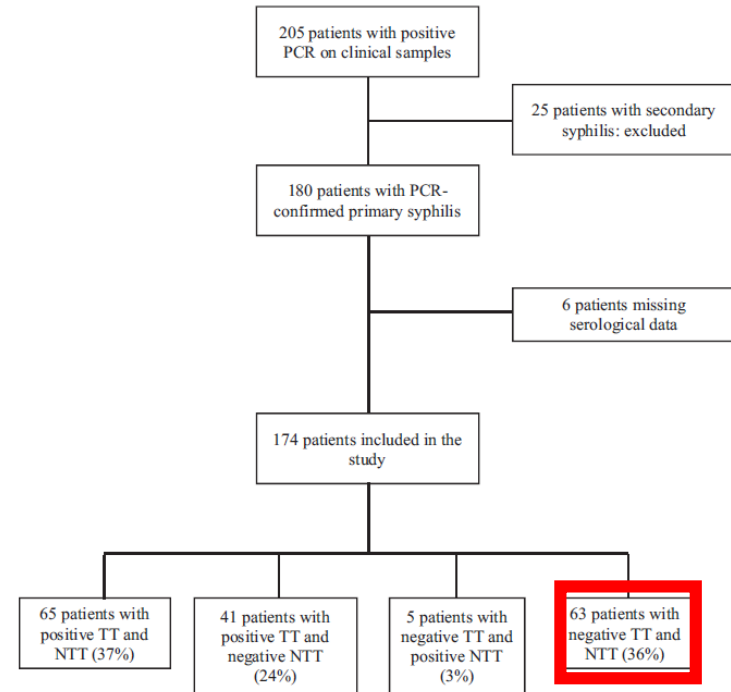


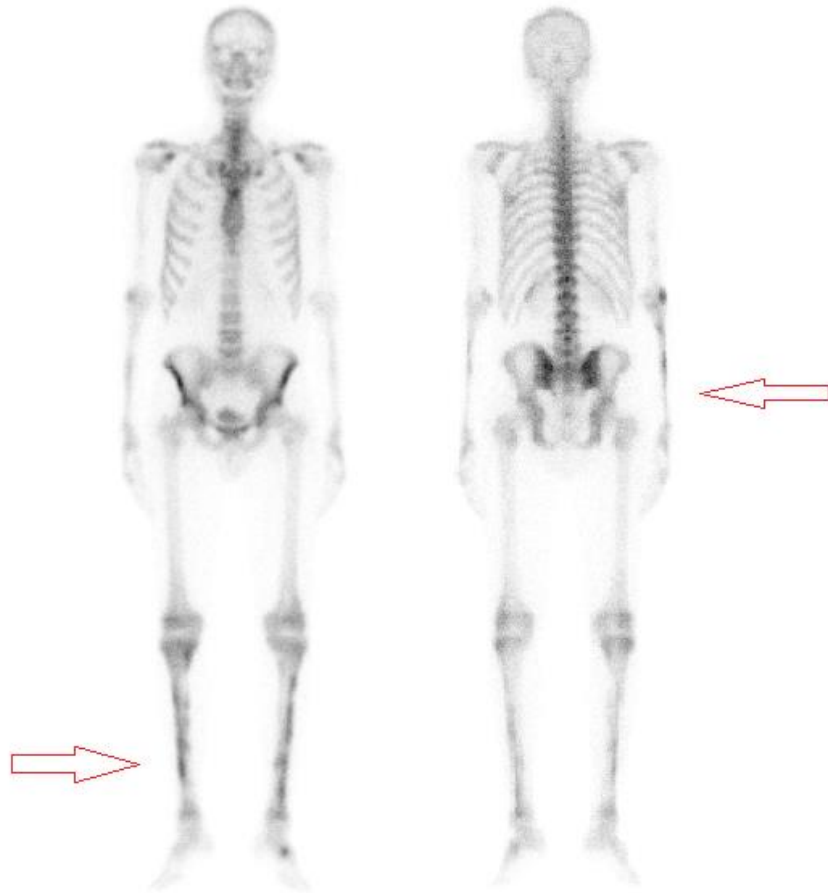
FIGURE 1 Flow chart of patients with *Treponema pallidum* PCR-positive clinical samples. NTT, nontreponemal test; PCR, polymerase chain reaction; TT, treponemal test.

Cas 3

- Un homme de 49 ans était hospitalisé en dermatologie pour l'exploration de douleurs osseuses associées à une éruption papuleuse diffuse.
- Il existait quelques papules des paumes avec une discrète hyperkératose plantaire psoriasiforme.
- Aucune lésion muqueuse n'était notée. Le tableau était dominé par une symptomatologie douloureuse osseuse, intense, insomnante bilatérale et symétrique, touchant électivement les tibias et les humérus.



Mahevas, et al Rheumatology 2016



Vous suspectez une syphilis secondaire. Parmi les examens suivants, lequel ou lesquels demandez-vous ?

- A. TPHA
- B. VDRL
- C. FTA
- D. Elisa
- E. Nelson

Vous suspectez une syphilis secondaire. Parmi les examens suivants, lequel ou lesquels demandez-vous ?

- A. TPHA
- B. VDRL
- C. FTA
- D. Elisa
- E. Nelson

Vous êtes dans le cadre du diagnostic ici, non pas dans le cadre du dépistage, il faut demander un Elisa et un VDRL

Quel(s) est (sont) le(les) résultat(s) possible(s) en cas de syphilis secondaire ?

- A. Les 2 tests peuvent être négatifs
- B. L'Elisa peut être négatif
- C. Les 2 tests doivent être positifs
- D. Le VDRL est souvent négatif
- E. L'Elisa est toujours positif

Quel(s) est (sont) le(les) résultat(s) possible(s) en cas de syphilis secondaire ? (une ou plusieurs réponses possibles)

- A. Les 2 tests peuvent être négatifs
- B. L'Elisa peut être négatif
- C. Les 2 tests doivent être positifs
- D. Le VDRL est souvent négatif
- E. L'Elisa est toujours positif

En cas de syphilis secondaire, les 2 tests TT et TNT sont positifs avec des titres forts

Le test Elisa est positif avec une DO à 47 (seuil de positivité à 1) mais le VDRL est négatif

- D'après Janier et al, au cours de la syphilis secondaire les 2 tests: tréponémique (TPHA, Elisa...) et non tréponémique (VDRL, RPR...) sont positifs avec des titres forts
- Avez-vous une explication ?
- Comment aller plus loin ?



PETITE CONSORTIUM CINEMA

SOPHIE DESMARETS
PHILIPPE CLAY



DRÔLES DE PHÉNOMÈNES

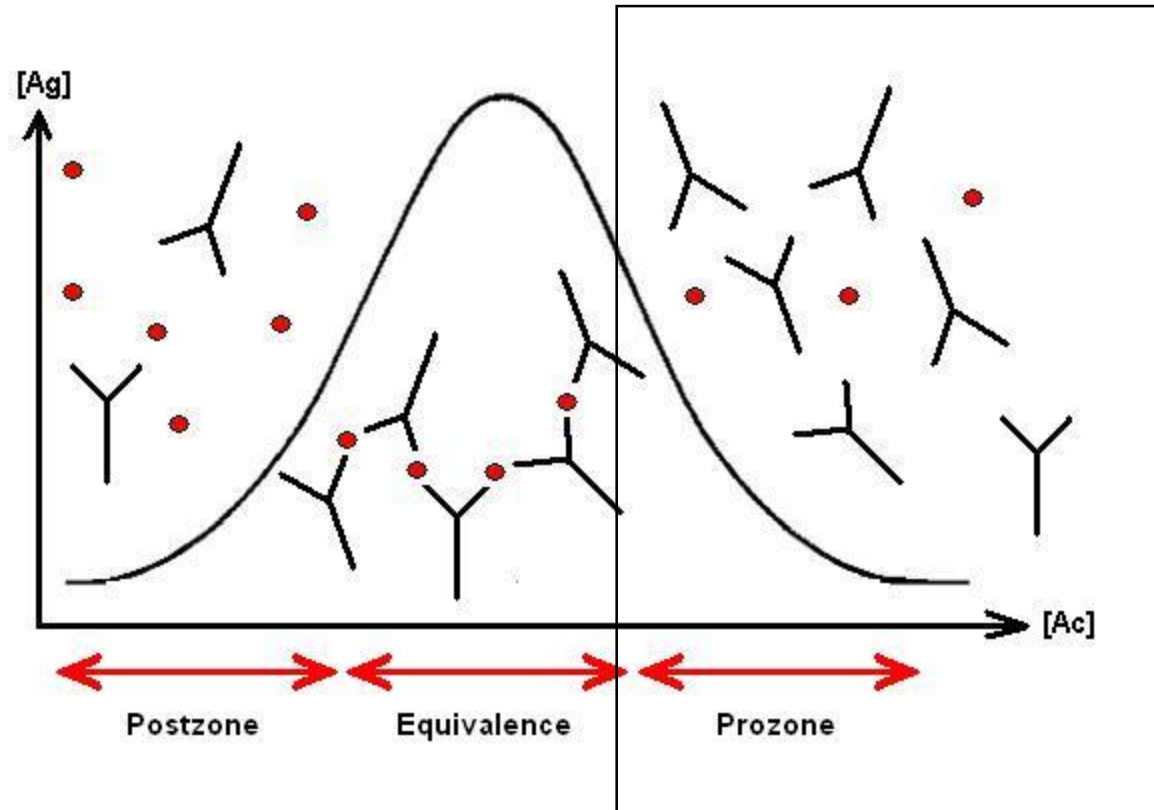
PRÉSENTÉ PAR
ROBERT VERNAY
RANDAL LEMOINE
Avec
SOLANGE TERAC
RANDAL LEMOINE

SCÉNARIO DE
MARTIN MARQUET
D'APRÈS LE SCÉNARIO DE
PHILIPPE CLAY
Avec
SOPHIE DESMARETS
PHILIPPE CLAY
JULIE BÉGIN
YVES BOUILLON
JACQUES BOUILLON
MUSIQUE DE
RENE THEVENET

Produit par...
Distribué par...
© 1975



Phénomène de Prozone



On propose de tester le VDRL en le diluant d'emblée, ici il était positif au 1/128 - 1/1024

À retenir...

- l'incidence du phénomène de prozone est rare: 0,83% dans une série récente (Liu et al, CID 2014)
- Les facteurs de risque du phénomène de prozone sont:
 - La grossesse
 - La co-infection par le VIH
 - La présence d'une atteinte neuro-méningée

Cas 4

Femme, 18 ans

- Vit à la Martinique
- Arrivée à Paris il y a 3 mois
- Consulte à Port-Royal pour une grossesse non suivie à 24 semaines d'aménorrhées
- Lors du bilan découverte d'une sérologie syphilitique positive avec un TPHA + à 1/1080 et un VDR + à 1/8
- La patiente est adressée en dermatologie pour prise en charge
- A l'examen clinique



Quel nom est donné à ce type de lésions ?

Condylomata lata

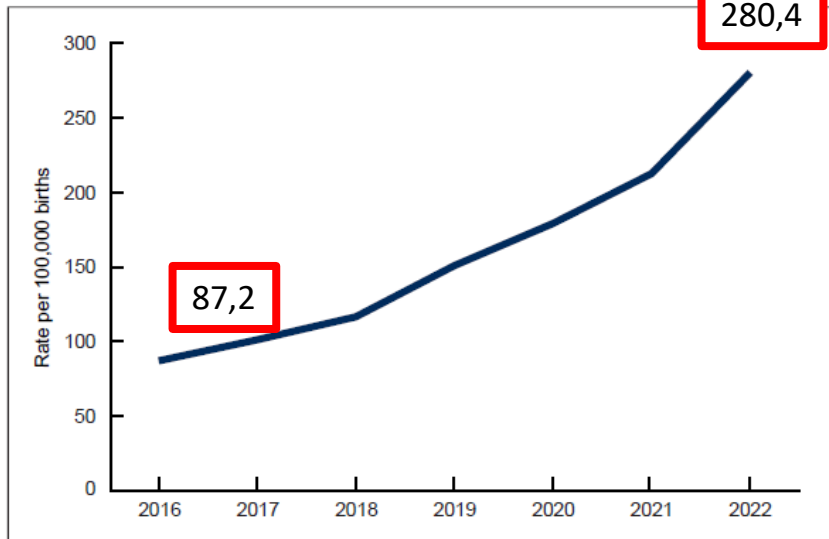


Condylomata lata



The rate of maternal syphilis increased from 2016 through 2022.

Figure 1. Maternal syphilis rate: United States, 2016–2022



NOTES: Significant increasing trend from 2016–2022 ($p < 0.05$). Access data table for Figure 1 at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db490-tables.pdf#1>.

SOURCE: National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, natality data file.

Incidence a plus que triplé entre 2016 et 2022

L'augmentation la plus forte est constatée chez les moins de 20 ans

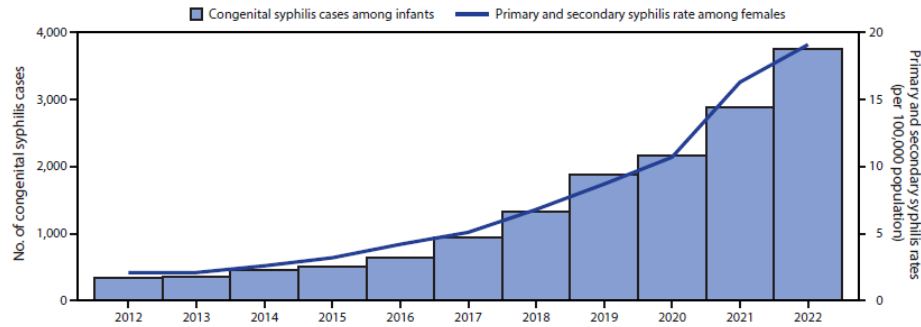
Concerne 47 états/50

Key findings

Data from the National Vital Statistics System

- The overall rate of syphilis in mothers giving birth in the United States more than tripled from 2016 to 2022, rising from 87.2 to 280.4 per 100,000 births.
- The syphilis rate increased for all maternal race and Hispanic-origin groups from 2016 through 2022; the largest increase was for American Indian and Alaska Native non-Hispanic mothers (from 159.7 to 1,410.5 per 100,000 births).
- The syphilis rate increased for all maternal age groups from 2016 through 2022, with the largest increase for mothers younger than age 20 (from 107.3 to 418.6 per 100,000 births).
- For 2016–2022, the syphilis rate increased for all prenatal care categories.
- The syphilis rate increased from 2016–2017 to 2021–2022 in 47 states and the District of Columbia.

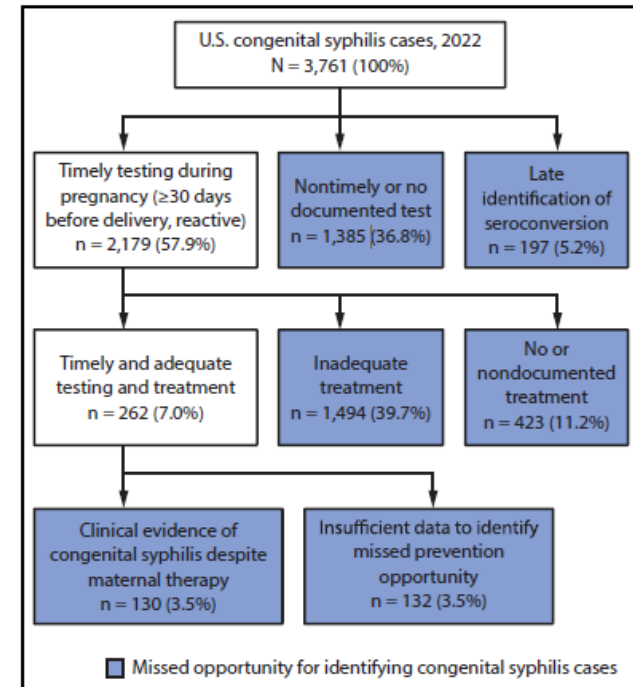
FIGURE 1. Reported number of cases of congenital syphilis among infants, by year of birth, and rates* of reported cases of primary and secondary syphilis† among females aged 15–44 years, by year — United States, 2012–2022



* Cases per 100,000 population.

† Primary and secondary syphilis case data for all U.S. territories and freely associated states and outlying areas were not available for all years; therefore, rates presented include only the 50 states and the District of Columbia.

FIGURE 2. Distribution of congenital syphilis cases, by missed prevention opportunities*,†,§ — United States, 2022



* Timely testing is performed ≥ 30 days before delivery.

† Late identification of seroconversion is a new reactive syphilis test < 30 days before delivery after a nonreactive test earlier in pregnancy.

§ Adequate treatment is receipt of a penicillin-based regimen, dosed and spaced appropriately for the stage of syphilis, and commenced ≥ 30 days before delivery.

Summary

What is already known about this topic?

Since 2012, U.S. congenital syphilis cases increased substantially. Syphilis during pregnancy can lead to stillbirth, miscarriage, infant death, and maternal and infant morbidity, which are preventable through appropriate screening and treatment.

What is added by this report?

In 2022, lack of timely testing and adequate treatment contributed to almost 90% of congenital syphilis cases in the United States, including substantial proportions of congenital syphilis cases in all U.S. Census Bureau regions and among all racial and ethnic groups.

What are the implications for public health practice?

Implementing tailored strategies addressing missed opportunities at the local and national levels could improve timeliness of testing and appropriateness of treatment for syphilis during pregnancy and thereby reduce the incidence of congenital syphilis and complications of syphilis during pregnancy.



Concernant la transmission du tréponème de la mère à l'enfant, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Pendant la grossesse, la TMF est maximale au 1^{er} trimestre
- B. La TMF dépend du stade de la syphilis
- C. La TMF est de l'ordre de 40% en cas de syphilis latente précoce
- D. La transmission par le lait est fréquente
- E. La TMF est de l'ordre de 25% en cas de syphilis latente tardive

Concernant la transmission du tréponème de la mère à l'enfant, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Pendant la grossesse, la TMF est maximale au 1^{er} trimestre
- B. La TMF dépend du stade de la syphilis
- C. La TMF est de l'ordre de 40% en cas de syphilis latente précoce
- D. La transmission par le lait est fréquente
- E. La TMF est de l'ordre de 25% en cas de syphilis latente tardive

Transmission du tréponème pendant la grossesse

- Le plus souvent en anténatal à travers la barrière placentaire, plus rarement pendant l'accouchement au contact des sécrétions maternelles infectées
- Exceptionnellement en post-natale
- Aucun cas de transmission par le lait maternel
- Paramètres associés au risque de transmission
 - Terme de la grossesse: plus le terme est avancé, plus le risque est grand
 - Stade de l'infection: plus élevée en cas de syphilis primaire

Transmission de la syphilis en fonction du stade de l'infection

Stade de la syphilis	Taux de transmission mère-enfant	
Syphilis primaire ou secondaire précoce	60-100 %	En moyenne 70 % de transmission si syphilis dans les 4 dernières années
Syphilis latente précoce (< 1 an)	40 %	
Syphilis latente tardive (> 1an)	8 %	

Concernant les conséquences de la syphilis chez le fœtus et le nouveau né, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Le risque de mort fœtale in utero est de l'ordre de 40%
- B. Une prématurité est possible dans $\frac{1}{4}$ des cas
- C. L'infection néonatale est responsable de séquelles lourdes dans 50% des cas
- D. L'infection néonatale est rapidement fatale dans 20% des cas
- E. Les manifestations cliniques surviennent le plus souvent après 2 ans

Concernant les conséquences de la syphilis chez le fœtus et le nouveau né, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Le risque de mort fœtale in utero est de l'ordre de 40%
- B. Une prématurité est possible dans $\frac{1}{4}$ des cas
- C. L'infection néonatale est responsable de séquelles lourdes dans 50% des cas
- D. L'infection néonatale est rapidement fatale dans 20% des cas
- E. Les manifestations cliniques surviennent le plus souvent après 2 ans



Conséquences cliniques de la syphilis chez le fœtus et nouveau-né

- Mort fœtal in utero dans 40% des cas
- Prématurité dans 25% des cas
- Infection néo-natale
 - Précoce si débute dans les 2 premières années (1/3 des cas)
 - Tardive > 2 ans (2/3 des cas)
 - Rapidement fatale dans 20% des cas
 - Responsable de séquelles lourdes dans 20% des cas

Signes d'appel échographiques anténataux

- Mort foetal in utero
- RCIU
- Stries osseuses
- Anasarque foetoplacentaire
- Épaississement placentaire
- Ascite
- Hépto-splénomégalie
- Hyperéchogénicité intestinale
- Hydrocéphalie et calcifications cérébrales



Parmi les signes cliniques suivants, quels sont ceux qui sont associés à la syphilis congénitale précoce ?

A. L'ictère

B. La kératite interstitielle

C. Le coryza

D. Les rhagades palatines

E. Les pétéchiés

Parmi les signes cliniques suivants, quels sont ceux qui sont associés à la syphilis congénitale précoce ?

A. L'ictère

B. La kératite interstitielle

C. Le coryza

D. Les rhagades palatines

E. Les pétéchiés

Présentation clinique de la syphilis congénitale

Signes cliniques	Pourcentage
Syphilis congénitale précoce (premier signe avant l'âge de 2 ans)	
Ostéochondrite ou arthrite	61 %
Hépatomégalie	51-100 %
Splénomégalie	49 %
Pétéchies	41 %
Autres lésions cutanées (contagieuses) Lésions planes ou nodulaires du tronc Lésions bulleuses palmo-plantaires	35 %
Méningite atteinte neurologique centrale, dont pseudoparalysie d'un membre	15-25 %
Adénopathies	32 %
Ictère	30 %
Anémie et autres cytopénies apparaissant souvent entre 2 et 8 semaines de vie	30 %
Rhinorrhée	23 %
Syndrome néphrotique	20 %

Signes cliniques	Pourcentage
Syphilis congénitale tardive (premier signe après l'âge de 2 ans)	
Déformation frontale (bosses) et déformations faciales (maxillaires courts, nez en selle)	30-87 %
Déformation palatine et rhagades (fentes cutanées péri-orificielles)	76 %
Lésions dentaires (dent de Hutchinson)	55 %
Kératite interstitielle	20-50 %
Lésions osseuses cicatricielles	30-46 %
Déformation nasale	10-30 %

Le coryza a une valeur d'orientation forte







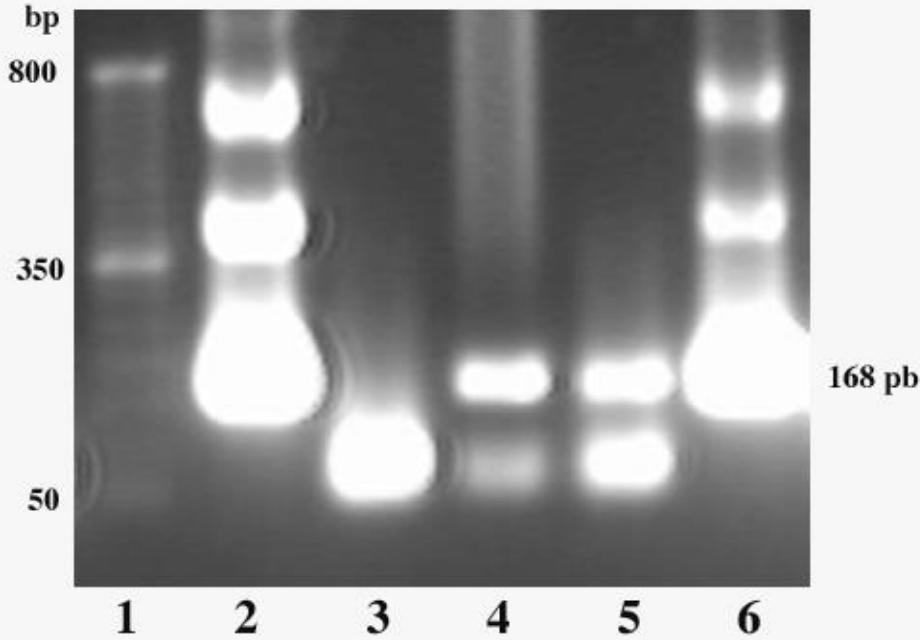
©1995 Cornell University Medical College



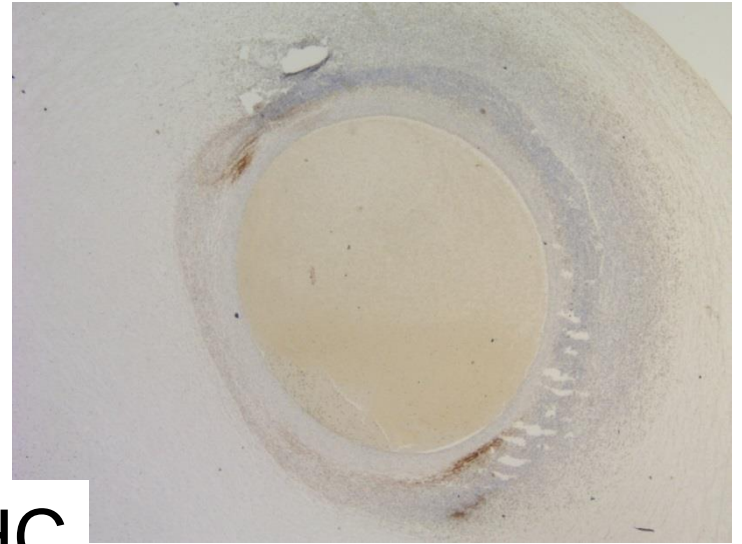
Chiaverini et Hubiche

Les outils pour le dépistage et le diagnostic

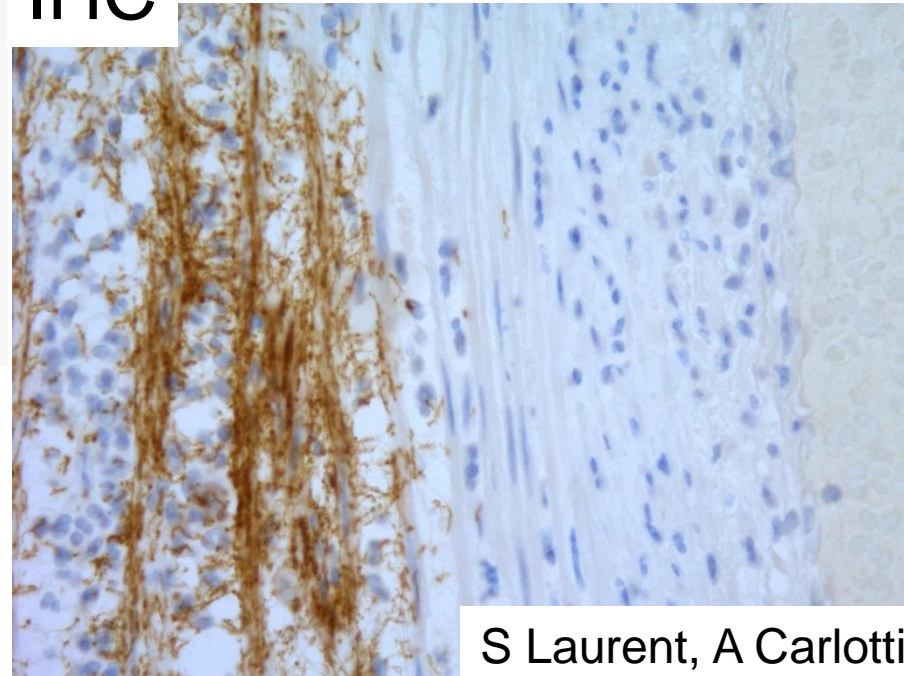
- Sérologies
 - Un test non téponémique (VDRL)
 - Un test tréponémique Elisa
 - Peuvent être négatifs au tout début (10 1^{ers} jours du chancre)
 - Titre du VDRL +++ (pur, 1/2, 1/4, 1/8...)
 - Plus il est élevé, syphilis active+++ récente
 - C' est le seul examen à regarder pour la surveillance
- Fond noir sur ulcération, lésions secondaires, n'est plus à la nomenclature
- PCR ?, n'est pas « encore » à la nomenclature...



Ph Grange, CNR



IHC

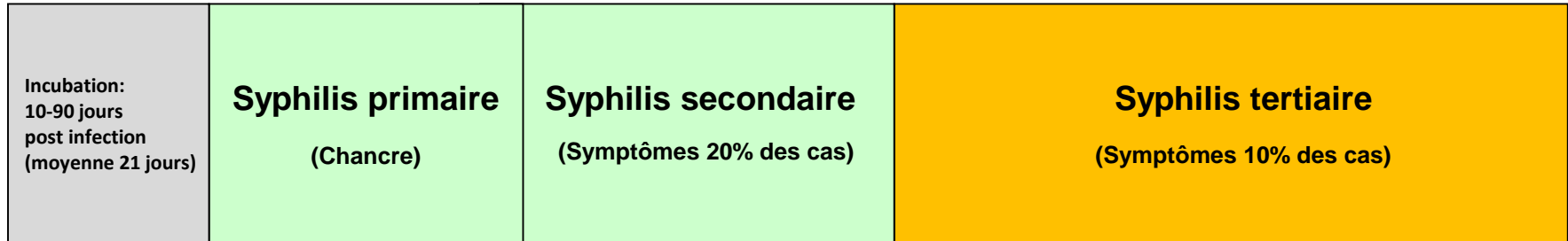


S Laurent, A Carlotti

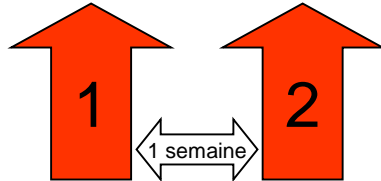
Traitement de la syphilis chez la femme enceinte

Latente précoce < 1 an d'évolution

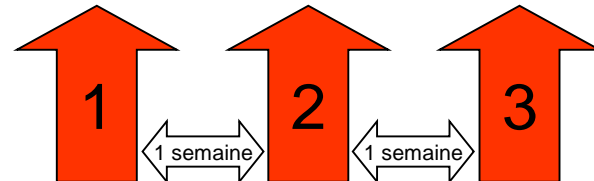
Latente tardive > 1 an d'évolution
ou que l'on ne peut pas dater



1 an : une injection



> 1 an : 3 injections



TRAITEMENT : Benzathine pénicilline G
Injection IM de 2,4 Millions d'unités
(+ prévention de la réaction d'herxheimer en cas de syphilis secondaire)

SI ALLERGIE : INDUCTION DE TOLERANCE
(voir protocole en annexe)

induction de tolérance /« désensibilisation »

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.

Traitement de la syphilis chez la FE

- Dépistage systématique des autres IST
 - VIH
 - VHB
 - PCR *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*...
- Dépistage et traitement du partenaire
- Surveillance échographique, tous les mois pendant T3
- Surveillance sérologique tous les mois jusqu'à l'accouchement (baisse du VDRL, 2 dilutions à 6 mois)

SY-DOXY

Un essai clinique randomisé de non-infériorité de la Doxycycline vs la BPG dans le traitement de la syphilis précoce

RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE
HUMAINE - RISQUE B

Investigateur coordinateur :

- Pr Nicolas DUPIN

Suivi de la recherche : URC/CIC Necker-Cochin

- CP : MASSON Guillaume
- ARC : CHOJNIKA Boris

Méthodologiste-biostatisticienne : Pr Bruno GIRAUDEAU

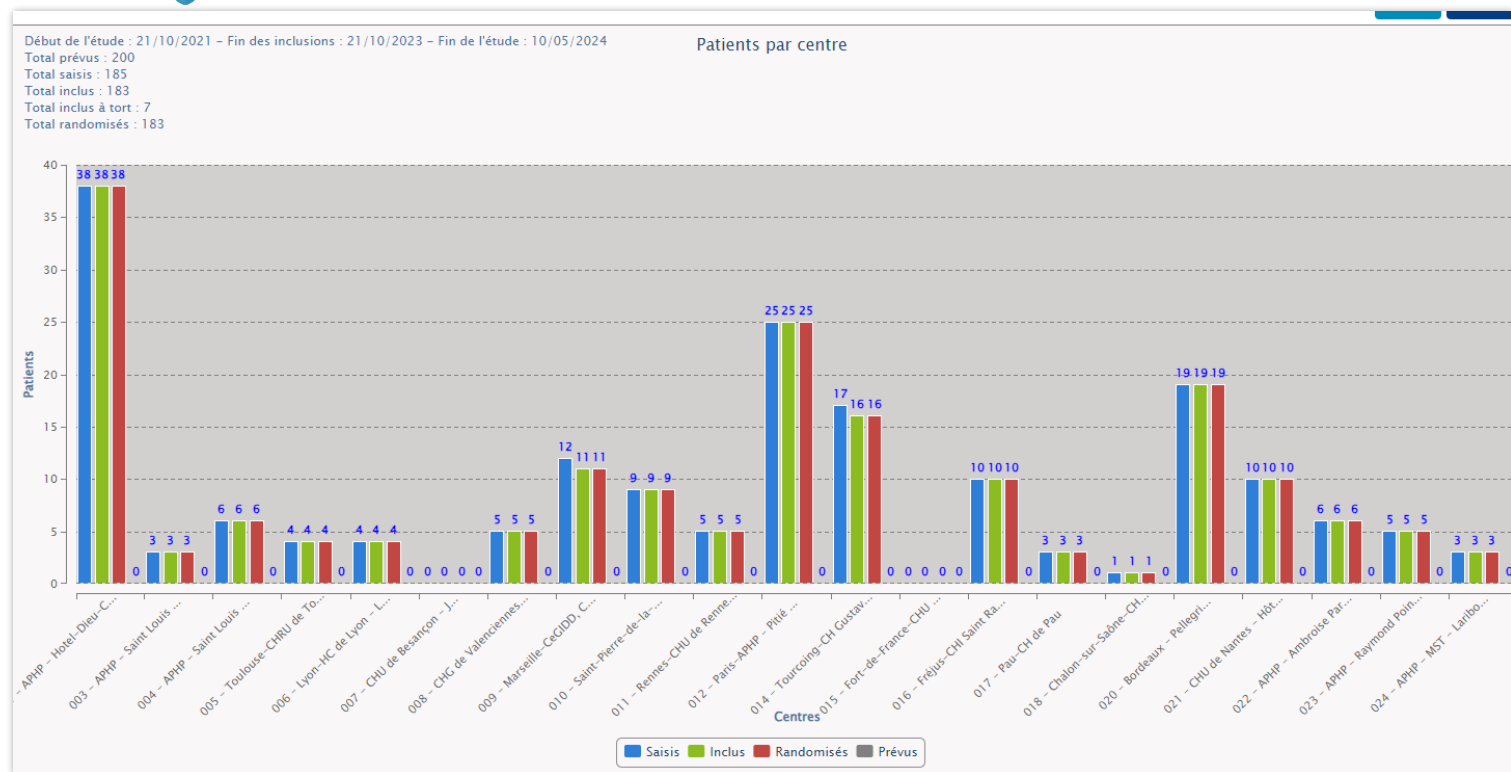
Chargé de projet DRCI :

- Mme Tiffany MARTIN



SY-DOXY

Un essai clinique randomisé de non-infériorité de la Doxycycline vs la BPG dans le traitement de la syphilis précoce





Merci de votre attention

Merci au Pr Cécile Bébéar
Pr Béatrice Bercot
Dr Philippe Grange
Dr Nadjat Benhaddou
Guillaume Ollagnier
Romain Salle

Cécile Laurier-Nadalie