

Syphilis : repérage, diagnostic, usage
optimal des antibiotiques et suivi
Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Syphilis : repérage, diagnostic, usage optimal des antibiotiques et suivi

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédaction

Caroline Poisson

Collaboration

Benoît Laffont

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Caroline Poisson, Ph. D.

Collaborateur interne

Benoît Laffont, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Bin Chen, tech. doc.

Transfert de connaissances

Carole-Line Nadeau, M.A.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023

ISBN 978-2-550-94323-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteurs spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Toute autre utilisation de cette publication, incluant sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Syphilis : repérage, diagnostic, usage optimal des antibiotiques et suivi. Rapport en soutien au guide d'usage optimal rédigé par Caroline Poisson. Québec, Qc : INESSS; 2023. 152 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Isabelle Boucoiran, gynécologue-obstétricienne spécialisée en médecine fœto-maternelle, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal

D^r Samuel De l'Étoile-Morel, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal

D^r Maxim R. Éthier, médecin de famille, Clinique médicale Quorum, Montréal

D^r Claude Fortin, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

D^{re} Annie-Claude Labbé, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Guillaume Lafortune, neurologue, Hôpital de Granby

M^{me} Stéphanie Michaud, sciences infirmières, infirmière clinicienne, coordonnatrice, Clinique ITSS Sécure de La Cité Médicale, Québec

M. Jean-François Provencher, pharmacien, hôpitaux Notre-Dame et de Verdun, coordonnateur aux préparations stériles et non stériles de l'Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Lectrices externes

Pour ce rapport, les lectrices externes sont :

D^{re} Judith Fafard, médecin microbiologiste-infectiologue, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec et Clinique médicale Quorum, Montréal

D^{re} Chantale Vachon-Marceau, obstétricienne-gynécologue, spécialiste en médecine fœto-maternelle, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^{re} Marie-Josée Aubin, médecin ophtalmologiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont - Centre Michel-Mathieu, Montréal

M^{me} Caroline Fauteux, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPS-PL), CIUSSS de l'Estrie, Groupe Itinérance/Détention SIDEPE/Clinique des jeunes, Sherbrooke

M^{me} Maud Vallée, spécialiste clinique en biologie médicale, responsable du VIH et de la syphilis, LSPQ-INSPQ

L'INESSS tient également à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation du guide d'usage optimal (GUO) à titre de futurs utilisateurs :

M^{me} Marie-Claude Bédard, infirmière clinicienne, programme SIDEPE, CIUSSS de la Capitale-Nationale, CLSC Haute-Ville, Québec

M^{me} Keryn Chemtob, assistante au supérieur immédiat, infirmière clinicienne, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M. Michel Godin, infirmier praticien spécialisé en première ligne, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Alexandra Hamel, médecin de famille en ITSS/VIH/hépatites virales/dépendance, Clinique l'Agora

M^{me} Marie-Josée Henry, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPS-PL), Coopérative de solidarité SABSA, Québec

M^{me} Émily Marchant, infirmière clinicienne, CIUSSS de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^{re} Martine Morin, professeure titulaire, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, assistante-chef clinique de planning, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, directrice du Centre collaborateur de l'OPS/OMS, FMSS, Université de Sherbrooke

D^r René Wittmer, médecin de famille, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Isabelle Boucoiran : récipiendaire d'une bourse de chercheuse-clinicienne – Junior 2 du Fonds de recherche du Québec – Santé (FRSQ). Impliquée dans l'administration, à titre d'investigatrice principale, des financements de recherche fournis par le

MSSS/FRSQ, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le National Institutes of Health (NIH), la Fondation du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, Altona et Ferring. Consultante pour Pfizer. Membre du comité de maladies infectieuses de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) – à ce titre invitée à des conférences et rédactrice de recommandations cliniques.

D^e Judith Fafard : directrice du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ).

D^r Claude Fortin : président du comité de rédaction du Guide « La prise en charge et le traitement de la syphilis chez les adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) » publié en 2016 par le MSSS. Présentation aux Journées annuelles du Département de médecine de l'Université de Montréal en octobre 2021; une partie de la conférence portait sur la syphilis. Projet de recherche sur la description d'une série de cas de syphilis oculaire à Montréal, de 2015 à 2022. Chercheur à temps partiel au CHUM; un projet en lien avec la syphilis, voir ci-dessus.

D^e Annie-Claude Labbé : membre du Comité consultatif national sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang (CCN-ITSS) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et du Comité sur les infections transmises sexuellement et par le sang (CITSS) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

M. Jean-François Provencher : membre du comité d'antibiogouvernance du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ACRONYMES	XII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS	3
1.1 Méthodologie.....	3
1.2 Description des documents retenus	3
2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	5
2.1 Généralités	6
2.1.1 Étiologie et stades de la maladie	6
2.1.2 Épidémiologie	7
2.1.3 Populations à risque et facteurs de risque	8
2.2 Transmission	12
2.3 Dépistage	14
2.3.1 Personnes asymptomatiques qui présentent des facteurs de risque	14
2.3.2 Fréquence du dépistage chez certaines populations particulières	16
2.4 Diagnostic	21
2.4.1 Tableau clinique	21
2.4.2 Démarche diagnostique	39
2.4.3 Analyses de laboratoire.....	43
2.5 Antibiothérapie	59
2.5.1 Indications de traitement	59
2.5.2 Principes de traitement.....	61
2.5.3 Syphilis précoce (primaire, secondaire ou latente précoce).....	62
2.5.4 Syphilis tardive (latente tardive ou tertiaire)	65
2.5.5 Neurosyphilis, y compris la syphilis oculaire et la syphilis otique	68
2.5.6 Antécédents de réaction allergique aux pénicillines	70
2.5.7 Antibiothérapie chez les personnes co-infectées par le VIH	72
2.5.8 Femmes enceintes.....	74
2.5.9 Réactions au traitement	83
2.5.10 Information complémentaire en lien avec les traitements pharmacologiques.....	86
2.6 Prise en charge	87
2.6.1 Déclaration obligatoire.....	87
2.6.2 Gratuité de la médication.....	88
2.6.3 Intervention auprès de la personne atteinte	89
2.6.4 Intervention auprès des partenaires.....	95

2.7	Suivi	101
2.7.1	Suivi sérologique	101
2.7.2	Particularités du suivi chez les personnes atteintes de neurosyphilis	107
2.7.3	Particularités du suivi chez les personnes co-infectées par le VIH	109
2.7.4	Particularités du suivi chez les femmes enceintes	110
2.8	Consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté	114
2.9	Mesures préventives.....	119
2.9.1	Modalités prophylactiques	121
	FORCES ET LIMITES	123
	RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX	125
	MISE À JOUR	127
	RÉFÉRENCES.....	128
	ANNEXE A.....	133
	Méthodologie	133
	ANNEXE B.....	146
	Principales manifestations cliniques de la syphilis en fonction du stade de l'infection.....	146
	ANNEXE C.....	148
	Exemples de questions pour repérer une neurosyphilis (y compris la syphilis oculaire et l'otosyphilis).....	148
	ANNEXE D.....	149
	Analyses de laboratoire – Supplément d'information	149
	ANNEXE E.....	151
	Précisions et ressources additionnelles	151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modifications issues des travaux de 2022.....	5
Tableau 2	Suivi sérologique et du LCR après le traitement.....	114
Tableau A-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents.....	135
Tableau A-2	Formulation des recommandations	142
Tableau B-1	Principales manifestations cliniques de la syphilis en fonction du stade de l'infection ...	146
Tableau B-2	Principales manifestations cliniques de la neurosyphilis	147
Tableau D-1	Grille simplifiée d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis	149
Tableau D-2	Sérologie – Types d'analyses utilisées au Québec.....	150
Tableau E-1	Identifier les partenaires à aviser	151

RÉSUMÉ

Introduction

La syphilis est une infection transmise sexuellement et par le sang, causée par la bactérie spirochète *Treponema pallidum*, sous-espèce *pallidum*. En l'absence de traitement adéquat, la syphilis peut évoluer selon différents stades et affecter plusieurs systèmes. La syphilis précoce, qui comprend les stades primaire, secondaire et de latence précoce de la maladie, est aussi appelée syphilis infectieuse, et ce, en raison du risque de contagion présent lors de ces stades de la maladie. La syphilis tardive n'est pas transmise sexuellement et comprend à la fois le stade de latence tardive et la syphilis tertiaire. Des manifestations neurologiques (neurosyphilis) peuvent également apparaître à tous les stades de la maladie. Selon l'Agence de santé publique du Canada, la syphilis infectieuse se retrouve en troisième position des infections les plus courantes parmi les infections bactériennes transmissibles à déclaration obligatoire.

Étant donné que sa présentation clinique peut être confondue avec celle d'autres problèmes de santé, y compris notamment la variole simienne (Mpox), la syphilis comporte certains enjeux diagnostiques, et ce, en particulier dans les phases primaire et secondaire. De plus, il existe certains défis de repérage pour la syphilis tertiaire et pour la neurosyphilis. Le guide d'usage optimal publié par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux et mis à jour en 2016 aborde peu la démarche diagnostique en mettant l'accent surtout sur l'usage optimal des médicaments pour le traitement de l'infection selon le stade de la maladie. Les cliniciens moins familiers avec les infections transmissibles sexuellement et par le sang ont donc peu d'outils de référence pour les soutenir dans leur démarche diagnostique et thérapeutique face à des cas de syphilis. Dans le contexte actuel de recrudescence du nombre de cas signalés, il a été jugé pertinent de mener des travaux sur la syphilis et de revisiter le contenu du guide à la lumière des nouvelles données et lignes directrices disponibles afin notamment de rehausser l'information et les repères relatifs au processus diagnostique.

Méthodologie

Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée entre janvier 2017 et juin 2022 a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, Embase et Evidence-based medicine Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews). Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Internet de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec la thématique des travaux. La sélection des documents, l'extraction de l'information et l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires, d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux, ainsi que d'associations professionnelles et d'établissements de santé. Les monographies

officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada ont aussi été consultées. L'analyse et la synthèse de l'information colligée ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. Cette analyse a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec et sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs n'ayant pas participé aux travaux.

Résultats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été considérés comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et mieux outiller les professionnels de la santé dans la prise en charge des personnes atteintes de syphilis.

Un dépistage adéquat peut freiner la transmission

La recrudescence significative des cas de syphilis, y compris les cas de syphilis congénitale, observée au Québec est préoccupante et la vigilance des cliniciens s'impose. Les multiples stades et la variabilité de la présentation clinique de la syphilis complexifient le repérage, par les professionnels de la santé, des personnes infectées par *T. pallidum*. De plus, la régression spontanée, en l'absence de traitement, des manifestations cliniques de la phase précoce et l'absence de symptômes (en phase de latence) sont aussi des facteurs qui contribuent à la complexité du repérage. Ainsi, un dépistage adéquat est nécessaire afin de repérer, de traiter et de suivre adéquatement les personnes atteintes de syphilis. Cela est par ailleurs essentiel chez les femmes enceintes puisqu'un dépistage et une prise en charge adéquats permettent de réduire de façon importante les cas de syphilis congénitale.

Une démarche diagnostique efficace est requise pour l'identification du stade de la maladie

Le tableau clinique de la syphilis est complexe et varié et une démarche diagnostique adéquate est nécessaire à l'administration d'un traitement approprié selon le stade de la maladie. La démarche diagnostique repose à la fois sur l'histoire et le tableau clinique ainsi que sur les résultats des analyses sérologiques afin de déterminer le stade de l'infection. Elle devrait notamment comporter une évaluation du risque d'exposition, la recherche d'antécédents de syphilis, y compris les résultats et les traitements antérieurs, le cas échéant, et un examen physique pour la recherche de lésions. La recherche de manifestations neurologiques est importante afin de repérer et d'orienter vers des soins

spécialisés les personnes potentiellement atteintes de neurosyphilis, pour lesquelles un traitement intraveineux est requis.

La ponction lombaire n'est pas toujours nécessaire

La recherche d'anomalies du liquide céphalo-rachidien par une ponction lombaire n'est pas toujours requise pour le diagnostic ou le traitement de la neurosyphilis. Selon les plus récentes lignes directrices, la ponction lombaire n'est pas requise chez une personne atteinte de syphilis en présence d'anomalies oculaires ou auditives confirmées à l'examen et sans dysfonctionnement des nerfs crâniens ou autres anomalies neurologiques. De plus, de récentes études ont démontré que la normalisation du titre d'anticorps non tréponémiques dans le sang est prédictive de la normalisation des paramètres du liquide céphalo-rachidien chez les personnes immunocompétentes. Selon plusieurs lignes directrices et guides de pratique clinique consultés, la répétition de la ponction lombaire n'est donc pas requise en présence d'une réponse clinique et sérologique adéquate chez les personnes atteintes de neurosyphilis.

Une interprétation adéquate des résultats des analyses sérologiques est essentielle à la prise en charge

Les analyses sérologiques reposent sur l'utilisation d'un test tréponémique et d'un test non tréponémique, lesquels sont effectués séquentiellement selon l'un ou l'autre des deux algorithmes disponibles au laboratoire local. L'interprétation des résultats de ces analyses sérologiques est parfois complexe et doit s'inscrire dans le cadre de la démarche diagnostique décrite précédemment, et ce, afin de guider le choix du traitement.

Le traitement doit être adapté au stade de la maladie

La pénicilline G est le traitement de premier choix pour tous les stades de la syphilis. Toutefois, alors qu'une dose unique de pénicilline G benzathine administrée par voie intramusculaire est suffisante pour guérir l'infection syphilitique précoce, trois doses administrées à une semaine d'intervalle sont requises pour le traitement de la syphilis tardive. En présence de manifestations neurologiques, y compris des manifestations oculaires ou otiques, l'administration d'un traitement intraveineux de pénicilline G aqueuse est alors nécessaire, et ce, pendant 10 à 14 jours.

En cas d'antécédents de réaction allergique aux pénicillines, il est nécessaire de bien évaluer le statut allergique de la personne. L'allergie devrait être confirmée et la possibilité d'une désensibilisation, suivie d'un traitement de première intention, devrait être envisagée avant de considérer l'usage d'un autre antibiotique que la pénicilline.

En cas de pénurie de pénicilline G benzathine ou lorsque la pénicilline est contre-indiquée, la doxycycline peut être employée pour traiter la syphilis précoce et la syphilis tardive. En cas de neurosyphilis, l'usage de la ceftriaxone peut être considéré.

Comme pour toutes autres personnes, le traitement de la syphilis chez celles qui vivent avec le VIH devrait être administré selon le stade de l'infection. Bien que des signes atypiques plus intenses de l'infection ou une progression plus rapide vers la neurosyphilis soient possibles, ces situations sont peu fréquentes chez les personnes qui bénéficient d'une thérapie antirétrovirale, et donc qui ne présentent pas d'immunosuppression.

Les femmes enceintes constituent une population particulière

Afin de limiter le nombre de cas de syphilis congénitale chez les femmes enceintes, il est essentiel de dépister adéquatement la syphilis au moins une fois, et au besoin plus d'une fois, au cours de la grossesse ainsi qu'à l'accouchement. De plus, il est important d'administrer le plus rapidement possible un traitement approprié au stade de la maladie, et ce, afin de limiter les risques de transmission au fœtus. Par ailleurs, la femme enceinte atteinte de syphilis doit bénéficier d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, incluant notamment une évaluation échographique du fœtus pour la recherche de syphilis congénitale. Un suivi précoce est également nécessaire pour s'assurer d'une réponse adéquate au traitement et les partenaires doivent être recherchés et traités afin d'éviter les réinfections en cours de grossesse. Enfin, avant la naissance, un plan pour la prise en charge du nouveau-né devrait être élaboré en collaboration avec l'équipe de professionnels impliqués dans l'accouchement et dans le suivi néonatal.

Le suivi sérologique est essentiel

Dans la prise en charge des personnes atteintes de syphilis, le suivi sérologique est d'une importance capitale. Il permet non seulement de suivre la réponse au traitement et d'éviter des ponctions lombaires inutiles en cas de réponse clinique et sérologique adéquate chez les personnes traitées pour une neurosyphilis, mais aussi de détecter les réinfections ou un éventuel échec thérapeutique. De plus, il permet une interprétation plus juste des résultats obtenus subséquentement.

Enfin, puisque la syphilis est une maladie complexe qui peut atteindre différents systèmes, une collaboration multidisciplinaire rapide et efficace est parfois requise, tout comme une consultation ou une prise en charge conjointe avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.

L'intervention préventive auprès de la personne atteinte et de ses partenaires complète la prise en charge

Comme pour toute infection transmissible sexuellement et par le sang, la prise en charge des personnes atteintes de syphilis doit intégrer de l'éducation et des conseils sur l'infection et la réduction des risques. De plus, la promotion ou la dispensation d'autres interventions préventives est essentielle. Puisque la syphilis accroît le risque d'acquisition et de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un dépistage du VIH devrait être effectué en présence d'une sérologie réactive pour la syphilis. La prophylaxie préexposition devrait également être discutée avec les personnes à risque de contracter ce virus.

La personne atteinte de syphilis devrait aussi recevoir un counseling sur l'importance d'informer ses partenaires. Ces derniers devraient bénéficier d'une évaluation clinique et sérologique et, dans certaines conditions, d'un traitement empirique immédiat, notamment en cas de contact sexuel avec une personne atteinte de syphilis précoce ou de syphilis latente de durée indéterminée au cours des 90 jours précédant le diagnostic.

Recommandations et outil clinique

Au terme des travaux et à la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, une série de recommandations ont été formulées. Celles-ci, présentes au cœur du rapport, sont aussi résumées dans le guide d'usage optimal associé.

Conclusions

Une infection non repérée ou traitée inadéquatement peut entraîner des répercussions importantes sur la qualité de vie de la personne, notamment en augmentant le risque de complications. Les infections non traitées contribuent par ailleurs à l'augmentation de la prévalence de la syphilis. Une prise en charge optimale des personnes atteintes de syphilis a toutes les chances d'influencer la transmission de la maladie et de freiner la recrudescence actuellement observée au Québec. Sans se substituer au jugement clinique, la mise à jour du guide d'usage optimal devrait soutenir la pratique en augmentant l'aisance à repérer les personnes atteintes de syphilis, à déterminer le stade de l'infection et à traiter adéquatement ces personnes. La bonification de l'information sur la prise en charge des personnes atteintes de neurosyphilis et des femmes enceintes a pour objectif notamment de mieux outiller les cliniciens dans un contexte de recrudescence de la syphilis au Québec.

Enfin, le guide d'usage optimal est un outil clinique complémentaire à ceux développés par le ministère de la Santé et des Services sociaux et par l'Institut national de santé publique du Québec. Le rehaussement et l'harmonisation de la pratique dépendront cependant :

- de la diffusion du guide d'usage optimal découlant des travaux;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la promotion de l'outil par les directions de santé publique au sein du réseau.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, les changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés notamment par le ministère de la Santé et des Services sociaux ou l'Institut national de santé publique du Québec ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Syphilis: detection, diagnosis, optimal antibiotic use, and follow-up

Introduction

Syphilis is a sexually transmitted and blood-borne infection caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*. If not adequately treated, syphilis can progress through different stages and affect several systems. Early syphilis, which includes the primary, secondary and early latent stages of the disease, is also referred to as “infectious syphilis” because of the risk of contagion present during these stages of the disease. Late syphilis is not transmitted sexually and includes both the late latent stage and tertiary syphilis. Neurological manifestations (neurosyphilis) can occur at any stage of the disease. According to the Public Health Agency of Canada, infectious syphilis is the third most reported notifiable sexually transmitted infection.

Because its clinical presentation can be mistaken for that of other health problems, including monkeypox (mpox), syphilis poses certain diagnostic challenges, particularly in the primary and secondary phases. Furthermore, there are certain challenges in detecting tertiary syphilis and neurosyphilis. The optimal use guide previously published by the Institut national d'excellence en santé et en service sociaux gives little space to the diagnostic approach, focusing primarily on the optimal use of drugs for the treatment of the infection according to the disease stage. Clinicians who are less familiar with sexually transmitted and blood-borne infections therefore have few reference tools to assist them in their diagnostic and therapeutic approach to syphilis. In the current context of a resurgence in the number of reported cases, it was considered advisable to carry out work on syphilis and to revise the guide's contents in light of the new available data and guidance documents in order to improve the information and guidance for the diagnostic process.

Methodology

A systematic search of the scientific literature published between January 2017 and June 2022 was conducted in the MEDLINE, Embase and Evidence-based medicine Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) databases. As well, a manual search of the grey literature was conducted by consulting, among other things, the websites of learned societies in the field related to the topic of interest. Document selection, data extraction and the evaluation of the methodological quality of the selected documents were carried out independently by two scientific professionals. To contextualize Québec practice, a manual search of the literature was also done by consulting the websites of regulatory agencies, health technology assessment agencies, government agencies, professional associations and healthcare institutions. The official product monographs for Health Canada-approved antibiotics were consulted as well. The analysis and synthesis of the gathered data were performed by one professional and validated by another. The analysis was performed from the perspective of contextualizing Québec practice, using

mainly legislative, regulatory and organizational contextual elements specific to Québec and the perspectives of the various stakeholders consulted. An advisory committee consisting of health professionals from different specialties and areas of expertise was created to gather the stakeholders' perspectives. Lastly, the overall quality of the work, its acceptability and its applicability were assessed with external reviewers who are specialists in the field of interest and with future users who did not participate in the project.

Results

Upon the completion of the analysis of all the gathered data and the iterative process with the advisory committee's members, the following key findings and messages were considered to have the potential to support the harmonization of clinical practice and to better support health professionals in the management of individuals with syphilis.

Adequate screening can curb transmission

The significant resurgence in the number of cases of syphilis, including congenital syphilis, observed in Québec is of concern and requires vigilance on the part of clinicians. The multiple stages of syphilis and the variability of its clinical presentation make it challenging for health professionals to identify persons infected with *T. pallidum*. Furthermore, the spontaneous regression, in the absence of treatment, of the clinical manifestations of the early phase and the absence of symptoms (in the latency phase) are factors that add to the difficulty of identifying the infected individuals. Thus, adequate screening is necessary to properly identify, treat and follow individuals with syphilis. This is also essential for pregnant women, as appropriate screening and management can significantly reduce the occurrence of congenital syphilis.

An effective diagnostic approach is needed to determine the stage of the disease

The clinical presentation of syphilis is complex and varied, and a sound diagnostic approach is necessary to administer an appropriate treatment based on the stage of the disease. The diagnostic approach relies on both the history and clinical presentation and on serology results for determining the stage of the infection. This should include an assessment of the exposure risk, checking for a history of syphilis, including previous results and treatments, if any, and a careful physical examination to evaluate for mucosal lesions. Screening for signs or symptoms of neurological involvement is important for identifying and referring to specialized care those who potentially have neurosyphilis, for whom intravenous treatment is required.

A lumbar puncture is not always required

Performing a lumbar puncture to evaluate for cerebrospinal fluid abnormalities is not always required for diagnosing or treating neurosyphilis. According to the latest guidance documents, a lumbar puncture is unnecessary before treatment in a person with isolated ocular or auditory symptoms if there are confirmed ocular or auditory abnormalities on examination, reactive syphilis serology and no cranial nerve dysfunction or other

neurological abnormalities. Furthermore, recent studies have shown that the normalization of the serum nontreponemal antibody titres is predictive of the normalization of the cerebrospinal fluid parameters after neurosyphilis treatment. According to several guidance documents and clinical practice guidelines consulted, among immunocompetent persons, repeated cerebrospinal fluid examinations are therefore unnecessary in presence of an adequate serological and clinical response in patients with neurosyphilis.

Proper interpretation of serological test results is essential for management

The serological tests are based on the use of a treponemal test and a nontreponemal test, which are performed sequentially according to one of the two algorithms available in the local laboratory. The interpretation of the results of these tests is sometimes challenging and should be part of the diagnostic approach described above, to guide the choice of treatment.

Treatment must be prescribed according to the stage of the disease

Penicillin G is the preferred drug for treating all stages of syphilis. However, while a single intramuscular dose of benzathine penicillin G is sufficient to treat early syphilitic infection, three doses administered one week apart are required for the treatment of late syphilis. In the presence of neurological manifestations, including ocular or auditory manifestations, intravenous administration of aqueous penicillin G for 10 to 14 days is the recommended regimen.

If there is a history of allergic reaction to penicillin, the individual's allergic status should be carefully assessed. The allergy should be confirmed and the possibility of desensitization, followed by a first-line treatment, should be considered prior to the use of an antibiotic other than penicillin.

In the event of a benzathine penicillin G shortage or if penicillin is contraindicated, doxycycline can be used to treat early syphilis and late syphilis. In individuals with neurosyphilis, the use of ceftriaxone may be considered.

As with all other individuals, treatment of syphilis in those living with human immunodeficiency virus should be administered according to the stage of the infection. Although atypical signs of the infection or more rapid progression to neurosyphilis are possible, these are uncommon in persons with human immunodeficiency virus infection who are on antiretroviral therapy and therefore not immunocompromised.

Pregnant women constitute a special population

To limit the number of cases of congenital syphilis in pregnant women, it is essential to adequately screen for syphilis at least once and, if necessary, more than once during pregnancy and at delivery. Furthermore, it is important to administer a treatment appropriate for the stage of the disease as soon as possible to limit the risk of transmission to the fetus. Pregnant women with syphilis should receive specialized, multidisciplinary management that includes a fetal ultrasound to screen for congenital

syphilis. Early follow-up is also necessary to ensure an adequate response to treatment, and the partners should be identified and treated to avoid reinfection during the pregnancy. Lastly, prior to birth, a plan for the management of the newborn should be prepared in collaboration with the team of professionals involved in the delivery and neonatal follow-up.

A serological follow-up is essential

A serological follow-up is of paramount importance in the management of persons with syphilis. Not only does it enable the clinician to monitor the response to treatment and avoid unnecessary lumbar punctures in cases of adequate clinical and serological responses in those treated for neurosyphilis, but it also permits the detection of reinfections or possible treatment failure. Furthermore, it permits a more accurate interpretation of subsequent results.

Lastly, since syphilis is a complex disease that can affect different systems, rapid and effective multidisciplinary collaboration is sometimes required, as is a consultation or joint management with a specialist or experienced colleague.

Preventive interventions with the infected person and their partners complete the management process

As for any other sexually transmitted and blood-borne infection, the management of persons with syphilis should include education and advice on the infection and risk reduction. In addition, encouraging or providing other preventive measures is essential. Since syphilis increases the risk of contracting and transmitting the human immunodeficiency virus (HIV), HIV testing should be carried out if the individual has reactive syphilis serology. Also, pre-exposure prophylaxis should be discussed with individuals at risk for HIV.

Anyone with syphilis should also be counselled on the importance of informing their partners. The latter should undergo a clinical and serological evaluation and, in certain situations, be treated empirically at once, especially if they had sexual contact with someone with early syphilis or latent syphilis of undetermined duration in the 90 days preceding diagnosis.

Recommendations and clinical tool

Upon the completion of the work, and after the iterative process with the advisory committee's members, in which the scientific data, the information and the recommendations from the consulted literature, the contextual elements and the perspectives of different consulted stakeholders were triangulated, a series of recommendations were made. These recommendations, which are at the core of the report, are also summarized in the accompanying optimal use guide.

Conclusions

An undetected or inadequately treated infection can have a significant impact on the person's quality of life, including an increased risk of complications. Untreated infections are also contributing to the increasing prevalence of syphilis. Optimal management of individuals with syphilis is likely to influence the transmission of the disease and curb the resurgence currently observed in Québec. While not a substitute for clinical judgment, the updated optimal use guide should support practice by increasing clinicians' confidence in identifying individuals with syphilis, determining the stage of the infection, and select the appropriate treatment. The improved information on the management of individuals with neurosyphilis and pregnant women is intended to better support clinicians in the context of the resurgence of syphilis in Québec.

Lastly, the optimal use guide is a clinical tool that complements those developed by the Ministère de la Santé et des Services sociaux and the Institut national de santé publique du Québec. However, practice enhancement and harmonization will depend on:

- The dissemination of the optimal use guide stemming from this work;
- Adherence to the changes and the uptake of the recommendations by the health professionals concerned; and
- The promotion of the tool by the health and social services system's public health departments.

Update

The advisability of updating the recommendations will be assessed in four years from the date of publication considering the advances in the scientific data, the evolution of the clinical practices, the significant changes in the complementary contextual documents published mainly by the Ministère de la Santé et des Services sociaux or the Institut national de santé publique du Québec, and the health and social services system's needs.

SIGLES ET ACRONYMES

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (2010)</i>
ASHM	Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine
ASPC	Agence de la Santé publique du Canada
BASHH	British Association for Sexual Health and HIV
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
CDC	Centres pour le contrôle et la prévention des maladies [Centers for Disease Control and Prevention]
CDNA	Communicable Diseases Network Australia
CIA	Dosage immunologique par chimioluminescence [<i>chemiluminescence immunoassay</i>]
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
eCPS	electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties
EBM Reviews	Evidence-Based Medicine Reviews
EIA	Essai immunoenzymatique [<i>enzyme immunoassay</i>]
ELISA	Technique d'immunoabsorption par enzyme liée [<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>]
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FTA-ABS	Test d'absorption d'anticorps tréponémiques fluorescents [<i>fluorescent treponemal antibody absorption test</i>]
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HARSAH	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INNO-LIA™	Épreuve immunoenzymatique sur bandelettes [<i>Line Immunoassay</i>] commercialisée par la compagnie Innogenetics NV
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITSS	Infection transmissible sexuellement et par le sang
IUSTI	International Union against Sexually Transmitted Infections
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec

MFI	Immunodosage en flux multiplex [<i>Multiplex flow immunoassay</i>]
MHA-TP	Épreuve de microhémagglutination pour les anticorps anti- <i>T. pallidum</i> [<i>microhemagglutination assay for T. pallidum</i>]
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NSW	New South Wales
NZSHS	The New Zealand Sexual Health Society Inc.
OMS	Organisation mondiale de la santé
PL	Ponction lombaire
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPR	Réagine plasmatique rapide [<i>Rapid Plasma Reagin</i> (test)]
SNC	Système nerveux central
SPILF-GPIP	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TNT	Test non tréponémique
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i> , sous-espèce <i>pallidum</i>
TPHA	Test d'hémagglutination de <i>T. pallidum</i> [<i>T. pallidum haemagglutination test</i>]
TP-PA	Test d'agglutination passive de particules de <i>T. pallidum</i> [<i>T. pallidum particle agglutination</i>]
TT	Test tréponémique
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VDRL	Laboratoire de recherche sur les maladies vénériennes [<i>Venereal Disease Research Laboratory</i> (test)]

INTRODUCTION

La syphilis est une infection transmise sexuellement et par le sang (ITSS) causée par la bactérie spirochète *Treponema pallidum*, sous-espèce *pallidum*. En l'absence de traitement adéquat, la syphilis peut évoluer selon différents stades et affecter plusieurs systèmes. La syphilis précoce, qui comprend les stades primaire, secondaire et de latence précoce de la maladie, est aussi appelée syphilis infectieuse en raison du risque de contagion présent lors de ces stades de la maladie. La syphilis tardive est non infectieuse et comprend à la fois le stade de latence tardive et la syphilis tertiaire. Des manifestations neurologiques (neurosyphilis) peuvent également apparaître à tous les stades de la maladie. Selon l'Agence de santé publique du Canada (ASPC), la syphilis infectieuse se retrouve en troisième position des infections les plus courantes parmi les infections bactériennes transmissibles à déclaration obligatoire [Aho *et al.*, 2022; ASPC, 2021]. Depuis quelques années, elle est en recrudescence un peu partout dans le monde, ainsi qu'au Canada.

Selon un récent relevé des maladies transmissibles au Canada, le taux national serait passé de 5,1 pour 100 000 personnes en 2011 à 24,7 pour 100 000 personnes en 2020 [Aho *et al.*, 2022]. Les taux, historiquement plus élevés chez les hommes, sont toutefois passés de 1,7 pour 100 000 personnes en 2016 à 14,9 pour 100 000 personnes en 2019 chez les femmes et le nombre total de cas confirmés de syphilis congénitale est passé de 4 à 50 de 2016 à 2020 [Aho *et al.*, 2022]. Ainsi, le nombre de cas confirmés de syphilis constitue un enjeu préoccupant de santé publique au Canada.

Selon le portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang au Québec pour 2019-2020, publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), cette recrudescence s'observe aussi dans la province [INSPQ, 2021]. Pour l'année 2021, six cas de syphilis congénitale ont été déclarés au Québec selon le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), qui appelle les cliniciens à la vigilance et précise que la syphilis congénitale peut être prévenue par l'application rigoureuse des lignes directrices sur le dépistage et le traitement précoce chez la personne atteinte [MSSS, 2022a].

Contexte de l'amorce des travaux

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a produit, dans les dix dernières années, plusieurs guides d'usage optimal (GUO) portant sur les ITSS, y compris un guide sur la syphilis. Étant donné que sa présentation clinique peut être confondue avec celle d'autres problèmes de santé, notamment la variole simienne (*Mpox*), la syphilis comporte certains enjeux de diagnostic, et ce, en particulier dans les phases primaire et secondaire. De plus, il existe certains défis de repérage pour la syphilis tertiaire et pour la neurosyphilis. Le GUO publié par l'INESSS et mis à jour en 2016 met surtout l'accent sur le traitement de cette maladie et aborde peu la démarche diagnostique [MSSS, 2019a; INESSS, 2016; INSPQ, 2016]. Les cliniciens moins familiers avec les ITSS ont donc peu d'outils de référence pour les soutenir dans leur démarche diagnostique et thérapeutique face à des cas de syphilis. Dans le contexte actuel de recrudescence du nombre de cas signalés et afin de mieux outiller les cliniciens de

première ligne, il a été jugé pertinent de mener des travaux sur la syphilis et de revisiter le contenu du GUO afin notamment de rehausser l'information et les repères relatifs au processus diagnostique.

Objectifs

En plus de viser une pratique harmonisée à l'échelle du Québec, ces travaux ont comme objectif de guider les cliniciens offrant des soins et services de proximité, ou de deuxième ligne, dans le repérage, le diagnostic, le traitement et le suivi des personnes atteintes de syphilis ainsi que leurs partenaires, puis dans la détermination des situations où une prise en charge conjointe ou une orientation vers un spécialiste est à considérer.

Livrables

En plus du présent rapport, les autres livrables sont les suivants :

- la mise à jour du GUO des traitements de la syphilis;
- un webinaire à l'intention des cliniciens.

Aspects exclus

Les aspects suivants ont été exclus en raison du cadre et de la portée des travaux :

- Réalisation :
 - d'un état des pratiques sur l'usage des médicaments pour la syphilis ou sur la prévalence de cette ITSS;
 - d'une nouvelle revue systématique d'études primaires sur l'efficacité des traitements pour la syphilis;
 - de revues systématiques de la littérature scientifique sur les interventions non pharmacologiques, ainsi que sur les aspects économiques, organisationnels et éthiques.
- Élaboration de recommandations :
 - sur les indications de dépistage (la Direction générale de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) est responsable d'élaborer ces recommandations);
 - sur les algorithmes sérodiagnostiques de la syphilis (l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) est responsable d'élaborer ces recommandations);
 - sur l'organisation des soins et services en lien avec la trajectoire de soins des personnes atteintes de syphilis (y compris les points de service pour des tests rapides);
 - en lien avec le traitement et le suivi de l'enfant à l'issue d'une syphilis congénitale.

1 MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

1.1 Méthodologie

Le détail de la méthodologie utilisée pour mener à terme ces travaux est décrit à l'[annexe A](#) du présent document. En résumé, une recherche systématique de la littérature scientifique publiée entre janvier 2017 et juin 2022 a été effectuée, en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), dans les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews). Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Internet de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec la thématique des travaux. La sélection des documents, l'extraction de l'information et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les références des publications retenues ont aussi été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents, y compris des revues systématiques en appui aux recommandations publiées dans les guides de pratique clinique. Dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires, d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux, ainsi que d'associations professionnelles et d'établissements de santé. Les monographies officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'électronique Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS). L'analyse et la synthèse de l'information colligée ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. Cette analyse a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec et sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs n'ayant pas participé aux travaux.

1.2 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de repérer 2 545 documents dans les bases de données et 16 documents provenant d'autres sources. Parmi ces documents, 20 ont été retenus pour les travaux, soit 15 guides de pratique clinique, 1 amendement d'un guide de pratique clinique, 3 énoncés de positions de sociétés savantes et 1 document d'opinion d'experts. Ces documents proviennent d'instances gouvernementales, de sociétés savantes ou d'organisations nationales ou

internationales. La liste complète des documents inclus se trouve à l'annexe C des annexes complémentaires [INESSS, 2022].

La qualité méthodologique des guides de pratique retenus varie de très faible (un seul document) à bonne selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II). Les autres documents ont été évalués avec l'outil *Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance* (AACODS).

Deux des guides de pratique clinique retenus ont été considérés comme un seul document [NSW, 2021; CDNA, 2018]. De même, deux des énoncés de positions ont aussi été considérés comme un seul document [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021].

Les documents retenus portaient notamment sur une ou plusieurs des thématiques suivantes (thématiques non mutuellement exclusives) :

- le diagnostic de la syphilis (11 documents);
- le dépistage (14 documents, dont 3 abordant exclusivement cet aspect);
- les tests de laboratoire à effectuer (11 documents);
- les interventions auprès de la personne atteinte et des partenaires (10 documents);
- l'antibiothérapie (15 documents, dont 1 abordant exclusivement la durée du traitement);
- les modalités de suivi (10 documents);
- les interventions préventives (3 documents).

Enfin, certains des documents retenus ciblaient uniquement des populations ou des situations particulières :

- les femmes enceintes (19 documents, dont 6 abordant exclusivement cette population);
- la neurosyphilis exclusivement (1 document);
- la prophylaxie à la doxycycline (5 documents).

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise, sous forme de diagramme de flux, la liste des documents exclus avec les raisons, ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés respectivement aux annexes B, D et E des annexes complémentaires [INESSS, 2022].

2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Le tableau ci-dessous illustre les répercussions de la présente mise à jour sur les travaux antérieurs datant de 2016.

Tableau 1 Modifications issues des travaux de 2022

Thématiques	Modifications issues des travaux de 2022
Généralités	Mise à jour
Transmission	Révision sans modification significative
Dépistage	Mise à jour : <ul style="list-style-type: none"> des recommandations de dépistage (rappel des recommandations formulées par le MSSS)
Diagnostic	Révision sans modification significative des principales manifestations cliniques pour la syphilis précoce et la syphilis tardive Nouveau : <ul style="list-style-type: none"> manifestations cliniques détaillées, y compris la neurosyphilis ajout d'une démarche diagnostique ajout d'exemples de questions pour repérer une neurosyphilis
Analyses de laboratoire	Mise à jour : <ul style="list-style-type: none"> de la grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis des analyses de laboratoire disponibles des indications de ponction lombaire Nouveau : ajout des résultats sérologiques faussement positifs ou faussement négatifs et de la démarche en cas d'antécédent connu d'infection syphilitique
Principes de traitement	Nouveau : <ul style="list-style-type: none"> ajout de principes de traitement applicables aux femmes enceintes retrait de la recommandation sur l'azithromycine modification de l'information applicable aux personnes co-infectées par le VIH
Antibiothérapie	Révision sans modification significative pour la syphilis précoce et la syphilis tardive Nouveau : <ul style="list-style-type: none"> ajout des traitements détaillés pour la neurosyphilis ajout des traitements détaillés pour les femmes enceintes
Prise en charge	Mise à jour : <ul style="list-style-type: none"> de l'intervention auprès de la personne atteinte de l'intervention auprès des partenaires Nouveau : <ul style="list-style-type: none"> ajout de considérations relatives au VIH

Thématiques	Modifications issues des travaux de 2022
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ajout d'information sur la prise en charge des femmes enceintes ▪ remplacement du tableau sur les personnes à joindre et à dépister par un lien vers l'outil du MSSS
Suivi	<p>Nouveau :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ regroupement du suivi pour les stades de la syphilis précoce et regroupement du suivi pour les stades de la syphilis tardive ▪ retrait des particularités du suivi chez les personnes co-infectées par le VIH ▪ ajout du suivi des personnes atteintes de neurosyphilis ▪ ajout du suivi des femmes enceintes ▪ ajout d'information relative à la cicatrice sérologique, à l'échec thérapeutique et à la réinfection
Consultation en médecine spécialisée	Mise à jour de l'information et création d'une section consacrée à la consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté
Précisions et ressources additionnelles	Mise à jour des liens vers les documents et ressources complémentaires disponibles

2.1 Généralités

2.1.1 Étiologie et stades de la maladie

La syphilis est une infection causée par la sous-espèce *pallidum* de la bactérie spirochète *Treponema pallidum*. Il existe toutefois d'autres sous-espèces de *Treponema pallidum*, qui causent des infections non vénériennes, telles que *pertenue* (pian), *endemicum* (béjel ou syphilis endémique non vénérienne) et potentiellement *carateum* (pinta) [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; ASPC, 2014].

La syphilis est une maladie aux multiples stades, regroupés en syphilis précoce ou tardive, qui peut affecter différents systèmes. La syphilis précoce comprend à la fois les stades primaire, secondaire et de latence précoce de la maladie et couvre une période pouvant s'étendre jusqu'à une année après l'acquisition de l'infection selon le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [KCE, 2019]. Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la syphilis précoce couvre plutôt une période allant jusqu'à deux années après l'acquisition de l'infection [WHO, 2021; KCE, 2019]. La syphilis tardive comprend pour sa part le stade asymptomatique de latence tardive ainsi que la syphilis tertiaire, qui peut comporter des complications symptomatiques neurologiques, cardiovasculaires ou une gomme syphilitique. Au début de l'évolution de la maladie, *T. pallidum* peut également envahir le système nerveux central (SNC) [Birrell *et al.*, 2022]. Des symptômes neurologiques peuvent alors survenir à n'importe quel stade de la maladie [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon l'International Union against Sexually Transmitted Infection (IUSTI), les stades de la syphilis peuvent se chevaucher et, selon le New South Wales (NSW), plusieurs cas ne correspondent pas aux stades

classiques. Enfin, il est important de noter que les manifestations cliniques de la syphilis sont hautement variables et que, pour cette raison, l'infection peut imiter plusieurs autres conditions [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. De plus, environ 50 % des personnes atteintes de syphilis précoce ne présenteront aucun symptôme [ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b].

Bien que la grossesse n'affecte pas la présentation clinique de la syphilis, *T. pallidum* traverse le placenta et peut infecter le fœtus à n'importe quel moment pendant la grossesse. Cette infection peut en affecter le cours de façon significative; une revue systématique récente a révélé une issue indésirable de la grossesse chez 76,8 % des mères infectées non traitées, comparativement à 13,7 % chez les mères non infectées [ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Ainsi, l'infection du fœtus pendant la grossesse peut causer une maladie sévère multi-organique associée avec une mortalité et une morbidité très élevées, et ce, à la fois *in utero* et pendant la période néonatale. En effet, en l'absence de traitement, il peut résulter de l'infection une anasarque fœto-placentaire (*hydrops fetalis*), une anémie fœtale, une mort intra-utérine, une fausse couche, une mortinaissance, un décès néonatal, une naissance prématurée, un faible poids à la naissance, une petite taille par rapport à l'âge gestationnel et une syphilis congénitale chez un enfant né vivant [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b].

2.1.2 Épidémiologie

Selon l'OMS, la syphilis représente une préoccupation mondiale et, bien que le fardeau de cette infection varie selon la région et le sexe, il demeure le plus élevé dans les régions où les ressources sont limitées [WHO, 2021]. Les cas de syphilis sont en augmentation depuis plusieurs années dans de nombreuses régions, notamment au Canada, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. La syphilis occupe par ailleurs le troisième rang des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) les plus prévalentes en Europe et le même rang pour ce qui est des ITSS à déclaration obligatoire au Canada [Aho *et al.*, 2022; KCE, 2019].

Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) sont touchés de façon disproportionnée, malgré un nombre croissant d'éclotions signalées dans les populations hétérosexuelles [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b].

Selon un récent relevé des maladies transmissibles au Canada, le taux national serait passé de 5,1 pour 100 000 personnes en 2011 à 24,7 pour 100 000 personnes en 2020 [Aho *et al.*, 2022]. Les taux, historiquement plus élevés chez les hommes, sont toutefois passés de 1,7 pour 100 000 personnes en 2016 à 14,9 pour 100 000 personnes en 2019 chez les femmes [Aho *et al.*, 2022]. Ainsi, le nombre total de cas confirmés de syphilis constitue un enjeu préoccupant de santé publique au Canada.

Au Québec, d'après le portrait des cas jusqu'en 2018 publié par l'INSPQ, l'épidémie de syphilis infectieuse, initialement concentrée dans la région de Montréal, touche maintenant la plupart des régions. L'INSPQ mentionne également que la hausse importante du nombre de cas observés à l'échelle provinciale au cours des dernières années est préoccupante et précise qu'elle concerne surtout les hommes [INSPQ, 2021].

Au niveau mondial, le déclin du nombre de cas de syphilis congénitale n'est pas substantiel et est même en hausse dans certaines régions, notamment en Australie et en Nouvelle-Zélande, aux États-Unis et au Canada [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b]. Au Canada, les cas confirmés de syphilis congénitale sont passés de 4 à 50 de 2016 à 2020 [Aho *et al.*, 2022]. Pour l'année 2021, six cas de syphilis congénitale ont été déclarés au Québec selon le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), qui appelle les cliniciens à la vigilance et précise que la syphilis congénitale peut être prévenue par l'application rigoureuse des lignes directrices sur le dépistage et le traitement précoce chez la personne atteinte [MSSS, 2022a]. Selon les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux, dans certaines régions du Québec, notamment au Nunavik, la syphilis congénitale représente un enjeu important. Ils soulignent par ailleurs qu'en date du mois d'octobre 2022, cinq cas ont déjà été déclarés depuis le début de l'année, dans cette région, pour des femmes enceintes ayant des partenaires hétérosexuels.

2.1.3 Populations à risque et facteurs de risque

De l'information sur les facteurs de risque de contracter la syphilis est disponible sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux¹ (MSSS), y compris dans l'outil *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés*, ainsi que le *Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang* [MSSS, 2019; 2019a]. En complément, l'information sur les populations à risque et les facteurs de risque, tirée des GPC retenus, a néanmoins été synthétisée ci-dessous.

2.1.3.1 Populations à risque

Dans huit des GPC retenus, les populations à risque incluent notamment les HARSAH et, dans trois de ces documents, les femmes ayant des relations sexuelles avec des HARSAH [Salazar et Cruz, 2022; USPSTF, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Les HARSAH sont aussi considérés comme une population à risque dans les documents produits par le MSSS [MSSS, 2019; 2019a]. Les HARSAH qui ont reçu un diagnostic récent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont considérés comme à risque par quatre GPC [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Le guide publié par le NSW précise par ailleurs que, chez cette population, les infections syphilitiques répétées sont fréquentes. Selon le guide québécois sur la prise en charge et le traitement de la syphilis chez les adultes infectés par le VIH, on estime que la syphilis augmente de deux à quatre fois le risque d'acquisition et de deux à

¹ Site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) : <https://www.msss.gouv.qc.ca/>.

neuf fois le risque de transmission du VIH [MSSS, 2016]. Puisque la syphilis favorise biologiquement la transmission et l'acquisition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la lutte contre la syphilis et la prévention du VIH sont donc étroitement liées [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; MSSS, 2019a].

Les personnes ayant des relations sexuelles transactionnelles sont considérées comme à risque de contracter la syphilis dans sept GPC ainsi que dans les documents du MSSS [Salazar et Cruz, 2022; USPSTF, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019; MSSS, 2019; 2019a].

Les personnes ayant des relations sexuelles à risque élevé, par exemple celles qui ont des partenaires multiples, anonymes, simultanés ou des partenaires qui font partie des populations à risque ou qui ont reçu un diagnostic d'ITSS au cours de l'année écoulée, sont aussi considérées comme plus vulnérables dans huit guides de pratique clinique [Salazar et Cruz, 2022; USPSTF, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019].

Les personnes, ou leurs partenaires sexuels, originaires ou qui voyagent à destination ou en provenance d'un pays où la prévalence de la syphilis est connue pour être élevée sont considérées comme des populations à risque de contracter la syphilis dans quatre GPC ainsi que dans les documents du MSSS [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019; MSSS, 2019; 2019a].

Les personnes vulnérables sont mentionnées par le NSW, l'ASPC et par la NZSHS, qui précise par ailleurs que l'augmentation récente des cas de syphilis chez les hétérosexuels touche aussi de manière disproportionnée les personnes défavorisées sur le plan socio-économique [NZSHS, 2020b].

Parmi les populations à risque, les personnes chez lesquelles une ITSS a récemment été diagnostiquée, y compris le VIH, sont mentionnées dans neuf des documents retenus ainsi que dans un document du MSSS [Salazar et Cruz, 2022; USPSTF, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019; MSSS., 2019].

Selon l'IUSTI et le MSSS, les personnes séropositives, sous prophylaxie préexposition, atteintes d'hépatite B ou d'hépatite C ou chez qui l'on suspecte une neurosyphilis précoce sont aussi considérées comme à risque de contracter la syphilis [Janier *et al.*, 2021; MSSS, 2019a]. Les personnes avec des antécédents d'incarcération ou de travail militaire sont jugées à risque par deux GPC [USPSTF, 2022; NZSHS, 2020b]. Les personnes qui résident dans un centre de détention et celles qui reçoivent des services dans un centre de ressources en dépendance aux drogues sont aussi considérées comme des personnes vulnérables aux ITSS par le MSSS. Enfin, l'ASPC inclut également dans les populations à risque les enfants nés d'une mère ayant reçu un diagnostic de syphilis infectieuse durant la grossesse.

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, l'évaluation des comportements à risque auprès des personnes appartenant à certains groupes à risque, y compris notamment les groupes mentionnés précédemment, permet de personnaliser l'intervention selon le besoin des personnes [MSSS, 2019]. Pour plus de détails sur les groupes à risque, se référer au *Guide québécois de dépistage des ITSS* [MSSS, 2019a].

En bref

Les populations à risque de contracter la syphilis incluent notamment :

- les HARSAH;
- les travailleurs et travailleuses du sexe ainsi que leurs clients;
- les personnes ayant des relations sexuelles à risque élevé;
- les personnes avec un diagnostic récent d'ITSS, y compris le VIH;
- les personnes originaires ou qui voyagent à destination ou en provenance d'une région où l'infection est endémique;
- les personnes vulnérables.

2.1.3.2 Facteurs de risque

Dans les guides de pratique clinique, les facteurs de risque courants associés à la syphilis incluent notamment les éléments suivants :

- des antécédents de syphilis, d'infection par le VIH ou d'une autre infection transmissible sexuellement et par le sang (ITSS) [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021];
- une relation sexuelle avec un cas connu de syphilis [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021];
- une relation sexuelle non protégée avec une personne provenant d'un pays ou d'une région où la prévalence de la syphilis est élevée [ASPC, 2021; NSW, 2021];
- une activité sexuelle non protégée impliquant un contact avec la muqueuse orale, génitale ou anale [ASPC, 2021].

Chez les femmes, les facteurs de risque associés à l'infection syphilitique pendant la grossesse comprennent :

- l'accès tardif aux soins prénataux (c'est-à-dire la première visite au cours du deuxième trimestre ou plus tard) ou l'absence de soins prénataux [Workowski *et al.*, 2021];
- l'incarcération de la femme ou de son partenaire [Workowski *et al.*, 2021].

Parmi les autres circonstances pouvant accroître le potentiel d'exposition à des ITSS, les GPC mentionnent :

- la consommation de substances [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b];
- des partenaires anonymes [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021];
- des partenaires multiples [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021];
- des partenaires simultanés [Workowski *et al.*, 2021];
- l'instabilité du logement ou l'absence de domicile [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, l'atteinte d'ITSS à répétition et le fait d'avoir des partenaires sexuels multiples, c'est-à-dire plus de trois partenaires dans la dernière année, représentent des facteurs de risque qui pourraient nécessiter une fréquence accrue de dépistage des ITSS. L'appartenance à un groupe à risque, l'exposition à du sang ou à d'autres liquides biologiques, ou la présence de facteurs de risque chez des partenaires sexuels sont également considérées comme des facteurs de risque qui peuvent guider les indications de dépistage selon le MSSS.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur la syphilis :

- La syphilis est une infection causée par le spirochète *Treponema pallidum*, sous-espèce *pallidum*. Il en résulte une maladie aux multiples stades, regroupés en syphilis PRÉCOCE ou TARDIVE, qui peut affecter différents systèmes.
- La présentation clinique de la syphilis est souvent confondue avec celle d'autres affections, en particulier lors des stades SECONDAIRE et TERTIAIRE de la maladie.
- La syphilis accroît le risque d'acquisition et de transmission du VIH.
- L'infection pendant la grossesse peut entraîner des conséquences néfastes chez le fœtus ou le nouveau-né (p. ex. fausse couche, mortinaissance, naissance prématurée, décès néonatal, syphilis CONGÉNITALE).
- La recrudescence de la syphilis se traduit par une augmentation significative des cas au Canada. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) sont davantage touchés, malgré une augmentation significative chez les populations hétérosexuelles. Le nombre de cas de syphilis congénitale est aussi en hausse en Amérique du Nord. **La vigilance des équipes cliniques s'impose.**

2.2 Transmission

La syphilis peut être classée comme étant acquise ou congénitale [Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021].

Syphilis acquise

Selon la majorité des guides de pratique clinique (GPC) retenus lors des travaux, l'infection s'acquiert lorsque des lésions syphilitiques muco-cutanées sont présentes, généralement par contact sexuel [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019; WHO, 2017]. Au moins quatre GPC rappellent que la transmission extra-génitale (anorectale, orale) est fréquente [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Pendant la phase précoce de la maladie, la syphilis est considérée comme étant infectieuse et les risques de transmission au fœtus sont élevés en cas de grossesse [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021]. En effet, aux stades primaire et secondaire, ainsi qu'au début du stade latent, le risque estimé de transmission varie de 30 % à 60 % [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), les lésions sont peu fréquentes après la première année d'infection, qui correspond à la période de forte contagiosité, et le NSW précise que la transmission sexuelle est peu commune après deux ans d'infection.

La transfusion sanguine ou le don d'organe sont également des voies de transmission de la syphilis bien décrites selon quelques GPC [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019; WHO, 2017]. Elles sont toutefois plus rares, car un dépistage systématique est effectué et la survie tréponémique au-delà de 24 à 48 heures à 4 °C est peu probable [KCE, 2019].

L'utilisation de drogues intraveineuses (partage des aiguilles) est mentionnée aussi par deux GPC comme une voie de transmission potentielle [NSW, 2021; KCE, 2019].

Selon les experts consultés dans le cadre des travaux, bien que la transmission de peau à peau soit décrite, elle se produit très rarement. Ils confirment que la transmission de la syphilis est essentiellement sexuelle et précisent par ailleurs que la transmission orale est effectivement observée en pratique. Selon la dernière version du guide d'usage optimal, la transmission par contact indirect (p. ex. jouets sexuels) est possible [INESSS, 2016]. Toutefois, ce mode de transmission n'est pas mentionné dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS* et les experts consultés dans le cadre des travaux, qui n'ont pas observé ce type de transmission dans leur pratique, mentionnent l'absence de littérature sur le sujet [MSSS, 2019a].

Syphilis congénitale

La majorité des GPC retenus mentionnent que la syphilis congénitale est causée par une transmission verticale pendant la grossesse ou, plus rarement, par un contact avec une lésion génitale active lors de l'accouchement. Selon deux GPC, la transmission peut survenir à n'importe quel stade de la grossesse [NSW, 2021; KCE, 2019]. Bien que

l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) mentionne que la transmission peut survenir à partir de la neuvième semaine de grossesse, selon l'International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), la plupart des transmissions au fœtus se produisent en fin de grossesse.

Selon le guide publié par la NZSHS, le risque de syphilis congénitale est directement lié au stade de la syphilis pendant la grossesse et à la durée d'exposition du fœtus et, selon le guide du NSW, ce risque est plus élevé pendant la syphilis précoce [NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Le risque de transmission est associé, selon l'ASPC, tant au stade de la syphilis qu'à l'âge gestationnel au moment du diagnostic et du traitement, et il serait plus grand chez les femmes ayant été infectées alors que leur grossesse était presque à terme [ASPC, 2021]. Toutefois, selon le Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), le risque d'infection est plus élevé en début de grossesse. En accord avec l'ASPC, le NSW mentionne que le risque de transmission verticale est plus élevé pendant la phase infectieuse de la maladie. En effet, chez les femmes enceintes atteintes de syphilis précoce non traitée, 70 à 100 % des nourrissons seront infectés si la syphilis est au stade primaire ou secondaire, 40 % en présence d'une syphilis latente précoce et 10 % en cas de syphilis latente tardive [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Enfin, le NSW précise que, bien que le risque de transmission diminue avec les années, il pourrait ne jamais disparaître [NSW, 2021].

Les cliniciens et experts consultés sont en accord avec l'information trouvée dans les GPC et les lignes directrices. Chez une femme enceinte, en cas de syphilis primaire à l'accouchement, ils indiquent qu'il est difficile d'établir si la transmission est due, d'une part, à un contact avec des lésions ou, d'autre part, à une transmission par voie hématogène ou liée aux sécrétions génitales. Enfin, les parties prenantes consultées confirment le risque important de transmission verticale de la syphilis chez les femmes enceintes et précisent que ce risque est effectivement plus élevé en l'absence de traitement et dans les cas de syphilis précoce.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TRANSMISSION

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants concernant la transmission de la syphilis ont été jugés pertinents :

- La syphilis se contracte lorsque des lésions syphilitiques muco-cutanées sont présentes, généralement par contact sexuel (incluant les relations orales).
- La syphilis CONGÉNITALE est causée par une transmission verticale pendant la grossesse.
 - Le risque de transmission est directement lié au stade de la syphilis pendant la grossesse et à la durée d'exposition du fœtus (risque plus élevé en cas de syphilis PRÉCOCE non traitée).
- La transmission par une transfusion sanguine ou un don d'organe est documentée, mais rare en raison du dépistage systématique.
- Le partage de matériel d'injection est une voie de transmission potentielle.
- **La syphilis PRÉCOCE est dite « INFECTIEUSE » puisque le risque de contagion y est le plus élevé, y compris pour le fœtus.**

2.3 Dépistage

Le dépistage de la syphilis est important, notamment en raison du caractère hautement transmissible de la syphilis précoce, qui est souvent asymptomatique et qui entraîne, en l'absence de traitement, une morbidité considérable plusieurs années après l'infection initiale [Salazar et Cruz, 2022].

Le dépistage de la syphilis est abordé dans 14 des documents retenus. Bien que les travaux ne visaient pas à revisiter les recommandations sur le dépistage, l'information tirée des GPC a été brièvement résumée ci-dessous dans une perspective de validation de celle résumée par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) [MSSS, 2019; 2019a].

2.3.1 Personnes asymptomatiques qui présentent des facteurs de risque

Dans huit des documents retenus, un dépistage est recommandé chez les personnes asymptomatiques qui ont un comportement sexuel à haut risque ou qui présentent un risque accru de syphilis, et ce, afin de prévenir les complications, la transmission et la réinfection [Salazar et Cruz, 2022; USPSTF, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Pour le KCE, il s'agit d'une recommandation faible en raison du niveau de preuve scientifique très faible, alors que pour l'USPSTF, il

s'agit d'une recommandation de grade A (le service est recommandé et il y a une forte certitude que le bénéfice net est substantiel).

Selon l'IUSTI, des tests de dépistage devraient également être proposés à toutes les personnes qui consultent dans des cliniques de dermato-vénéréologie ou de médecine génito-urinaire. De façon similaire, le dépistage est recommandé dans trois documents chez les personnes qui demandent une vérification des ITSS [ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Ces recommandations sont conformes à ce qui est préconisé par le MSSS, qui mentionne de rechercher les ITSS chez les personnes qui demandent un dépistage après avoir reçu l'information prétest, même en l'absence de facteur de risque dévoilé [MSSS, 2019]

L'ASHM rappelle dans son guide l'importance d'effectuer une anamnèse sexuelle pour évaluer le niveau de risque d'exposition et précise que certaines populations peuvent avoir besoin d'un dépistage plus fréquent, en raison d'un risque accru d'infection, de la prévalence communautaire ou d'autres facteurs. Dans le même ordre d'idées, l'USPSTF mentionne aussi qu'il est important de tenir compte de la prévalence de l'infection dans les communautés ainsi que d'autres facteurs sociodémographiques et comportementaux qui peuvent être associés à un risque accru d'infection par le *T.pallidum* pour déterminer les personnes à dépister. Selon l'USPSTF, des taux d'infection plus élevés chez les personnes de certains groupes raciaux et ethniques ont été signalés, mais il est plus probable qu'ils reflètent une combinaison de facteurs, notamment les déterminants sociaux de la santé (par exemple, les disparités de revenus, le faible niveau d'éducation et l'instabilité du logement), les différences de couverture d'assurance maladie ou d'accès à des soins de santé de qualité, et les différences de caractéristiques du réseau sexuel (par exemple, les personnes vivant dans des communautés où la prévalence des ITSS est élevée ont plus de chances de rencontrer un partenaire infecté) [USPSTF, 2022].

Selon le MSSS, le contexte clinique, l'appartenance à un groupe à risque, la présence continue ou répétée de facteurs de risque, la pertinence de répéter le dépistage et l'importance de favoriser une détection ou une prise en charge précoce sont des éléments qui permettent de déterminer la fréquence du dépistage [MSSS, 2019a]. Le dépistage des ITSS est effectué selon les facteurs de risque décelés [MSSS., 2019]. Un dépistage annuel est préconisé chez les personnes qui appartiennent à des groupes à risque, selon le MSSS, qui précise par ailleurs que la fréquence du dépistage peut également être accrue (par exemple, tous les trois à six mois) en présence de facteurs de risque continus ou répétés [MSSS, 2019].

Enfin, toujours selon le MSSS, le dépistage de la syphilis peut également être effectué chez toute personne qui en fait la demande, après avoir reçu l'information prétest, et ce, même en l'absence de facteur de risque dévoilé [MSSS, 2019a]. Selon les parties prenantes consultées lors des travaux, plusieurs personnes (y compris des personnes hétérosexuelles et actives sexuellement) demandent un dépistage d'ITSS sans que celui de la syphilis soit effectué. Ils rappellent donc l'importance d'effectuer le dépistage de la syphilis chez une personne qui demande un dépistage pour toutes les ITSS.

2.3.2 Fréquence du dépistage chez certaines populations particulières

Selon l'USPSTF, la fréquence optimale de dépistage pour les personnes qui présentent un risque accru d'infection par la syphilis n'est pas bien établie.

2.3.2.1 Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)

Selon le guide publié par les CDC, le dépistage préventif des ITSS communes, y compris de la syphilis, est indiqué pour tous les HARSAH. Chez cette population, un test sérologique de la syphilis est indiqué, au moins une fois par an, pour établir si les personnes qui présentent des tests réactifs ont une syphilis non traitée, une syphilis partiellement traitée ou manifestent une réponse sérologique lente ou inadéquate au traitement antérieur recommandé [USPSTF, 2022; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Les HARASH peuvent bénéficier d'un dépistage plus fréquent (par exemple, tous les trois à six mois) s'ils continuent d'être à haut risque [USPSTF, 2022; NSW, 2021]. En effet, sur la base de la preuve actuelle, le dépistage trimestriel de la syphilis pour certains HARSAH sexuellement actifs peut améliorer la recherche de cas, ce qui peut diminuer la durée de l'infection dans la population, réduire la transmission continue et, finalement, la prévalence au sein de cette population [ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon le MSSS, les HARSAH font partie des groupes à risque et requièrent donc un dépistage au moins annuel, ou même plus fréquemment, lorsque des facteurs de risque sont présents de façon continue ou répétée [MSSS, 2019].

2.3.2.2 Personnes co-infectées par le VIH

Selon l'USPSTF, les personnes vivant avec le VIH peuvent bénéficier d'un dépistage au moins annuel ou plus fréquent (par exemple, tous les trois à six mois) s'ils continuent d'être à haut risque. De façon similaire, un dépistage tous les trois mois est recommandé par le NSW chez les HARSAH séropositifs. Selon le MSSS, le dépistage des ITS chez les personnes vivant avec le VIH devrait s'inscrire dans une prise en charge globale qui tient compte des particularités de l'infection par le VIH [MSSS, 2019]. Selon le guide pour les professionnels de la santé du Québec *La prise en charge et le traitement de la syphilis chez les adultes infectés par le VIH*, la fréquence selon laquelle il convient de procéder à des analyses de dépistage de la syphilis chez une personne à risque doit être déterminée par le professionnel de la santé, selon son jugement clinique [MSSS, 2016]. Une évaluation des facteurs de risque est recommandée au moins une fois par année afin de guider le dépistage, et ce, conformément au document *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés* [MSSS, 2019; 2016].

2.3.2.3 Femmes enceintes

Pendant la grossesse, le dépistage de la syphilis est particulièrement important pour prévenir la syphilis congénitale et ses répercussions sur l'issue de la grossesse ainsi que pour la détection précoce et le traitement des nouvelles infections ou des réinfections [ASPC, 2021; NSW, 2021].

2.3.2.3.1 Dépistage initial

Un dépistage initial est recommandé chez toutes les femmes enceintes par la majorité (10 GPC) des documents retenus, et ce, au cours du premier trimestre ou lors de la première visite prénatale [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019; USPSTF *et al.*, 2018; WHO, 2017]. Il s'agit d'une recommandation forte selon l'IUSTI et l'OMS, appuyée par une qualité de preuve scientifique jugée faible par l'IUSTI, mais modérée par l'OMS. La recommandation de dépistage précoce de la syphilis chez toutes les femmes enceintes, soit le plus tôt possible lorsqu'elles se présentent pour la première fois à une visite prénatale, est de grade A selon l'USPSTF, qui considère qu'il y a une forte certitude que le bénéfice net est substantiel. De plus, selon l'OMS, cette recommandation est applicable à tous les milieux, sans égard à la prévalence de la syphilis, et la NZSHS inclut dans cette recommandation les femmes qui envisagent de mettre un terme à leur grossesse. Selon les CDC, le dépistage lors de la première visite prénatale devrait être effectué même si la femme enceinte a été testée précédemment. Enfin, selon certains auteurs, l'efficacité économique du dépistage prénatal est bien démontrée, même dans les régions de faible prévalence [Salazar et Cruz, 2022; NZSHS, 2020b].

Selon l'USPSTF, dans la plupart des cas de syphilis congénitale, les femmes enceintes ont reçu des soins prénataux mais n'ont pas été dépistées et traitées pour la syphilis suffisamment tôt pendant la grossesse pour empêcher la transmission au fœtus [USPSTF *et al.*, 2018]. Parmi les populations pour lesquelles l'obtention de soins prénataux est sous-optimale, les auteurs du guide publié par les CDC sont d'avis que le dépistage sérologique (et le traitement en cas de résultat positif) devrait être effectué au moment du test de grossesse. Pour les femmes qui n'ont pas reçu de soins prénataux avant l'accouchement et pour celles pour lesquelles aucun test antérieur n'est documenté, le test doit être effectué à l'accouchement [Janier *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; USPSTF *et al.*, 2018].

2.3.2.3.2 Nécessité de répéter le dépistage

La répétition du dépistage des femmes enceintes au troisième trimestre et à l'accouchement pourrait, selon les CDC, prévenir les cas de syphilis congénitale. Ce point de vue est partagé par la majorité des GPC, dans lesquels il est mentionné que la sérologie devrait être répétée au cours du troisième trimestre, ou entre la 28^e et la 32^e semaine de grossesse, puis de nouveau lors de l'accouchement, et ce, **en cas de risque accru ou dans les milieux où la prévalence de la syphilis est élevée** [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Cette pratique est fortement recommandée par l'IUSTI et le KCE et est appuyée par une qualité de la preuve jugée modérée par le KCE ou faible par l'IUSTI. Pour sa part, l'USPSTF, qui n'a trouvé aucune nouvelle étude portant sur l'efficacité de tests répétés de dépistage de la syphilis pendant la grossesse, rappelle simplement que les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et les directives conjointes de l'American Academy of Pediatrics (AAP) et de

l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) approuvent le dépistage répété, au début du troisième trimestre (à environ 28 semaines de grossesse), puis à l'accouchement, **chez les femmes enceintes qui présentent un risque élevé de syphilis** [USPSTF *et al.*, 2018]. Chez les femmes enceintes présentant un risque persistant d'infection, l'ASPC recommande d'envisager d'accroître la fréquence des dépistages et, en présence d'un risque continu pendant la grossesse, l'ASHM recommande d'envisager un nouveau dépistage avant l'accouchement (environ 36 semaines) et après l'accouchement. [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021].

Trois GPC précisent que les femmes pouvant être considérées comme étant à risque accru d'infection ou de réinfection syphilitique pendant la grossesse incluent notamment [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; USPSTF *et al.*, 2018] :

- les femmes qui appartiennent à des groupes à risque :
 - celles qui font usage de drogues récréatives;
 - celles qui ont été incarcérées dans l'année précédente;
 - celles qui vivent avec le VIH;
 - celles qui ont des antécédents d'incarcération;
 - celles qui ont des antécédents de commerce du sexe;
 - celles qui vivent dans des communautés ou des zones géographiques où la prévalence de la syphilis est plus élevée;
- les femmes qui présentent des facteurs de risque :
 - celles qui ont reçu un diagnostic d'ITSS pendant la grossesse;
 - celles qui ont des partenaires sexuels multiples;
 - celles qui ont un nouveau partenaire ou un partenaire ayant une ITSS;
 - celles qui ont des partenaires qui présentent ces facteurs de risque ou qui sont des HARSAH;
- les femmes en situation de vulnérabilité :
 - celles qui sont sans domicile fixe;
 - celles pour lesquelles les soins prénataux sont absents ou inconstants.

Selon le guide sur la syphilis chez les femmes enceintes publié par la NZSHS, des tests supplémentaires de dépistage sont également nécessaires pour les femmes enceintes qui présentent des signes de syphilis primaire ou secondaire et pour celles dont les partenaires sexuels ont une syphilis infectieuse [NZSHS, 2020b]. Selon l'USPSTF, l'AAP et l'ACOG recommandent également de répéter le dépistage après une exposition à un partenaire infecté et les cliniciens doivent être conscients de la prévalence de l'infection par la syphilis dans les communautés qu'ils servent [USPSTF *et al.*, 2018]. En Australie, dans les juridictions touchées par une épidémie de syphilis en cours, la plupart des directives de soins prénataux pour les populations à risque recommandent un dépistage

sérologique de la syphilis à cinq reprises au cours de la grossesse : lors de la première visite prénatale, à nouveau à 28 semaines, à 36 semaines, à l'accouchement et 6 semaines après l'accouchement [NSW, 2021]. Selon deux guides, toute femme qui, au moment de l'accouchement, n'a pas d'antécédents de soins prénataux ou qui a été à risque de contracter la syphilis pendant la grossesse et pour laquelle aucun test ou résultat de syphilis n'est documenté devrait subir un test de dépistage de la syphilis avant de quitter l'hôpital [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b].

La répétition, sur la base du niveau de risque, du dépistage de la syphilis chez la femme enceinte est toutefois remise en question par la NZSHS dans un énoncé de position publié en 2020. Les auteurs mentionnent qu'il est peu probable qu'une approche basée sur le risque soit efficace, en plus d'entraîner la stigmatisation de certaines femmes [NZSHS, 2020a]. Selon les auteurs, des cas de syphilis congénitale ont été rapportés chez des femmes enceintes qui ne répondaient à aucun des critères de risque élevé et pour lesquelles une sérologie négative avait été obtenue lors du premier dépistage prénatal de routine, bien qu'aucune donnée à l'appui ne soit fournie dans ce document [NZSHS, 2020a]. Par conséquent, la NZSHS recommande vivement que toutes les femmes enceintes se voient proposer un nouveau test de dépistage de la syphilis lors de leur deuxième examen prénatal de routine afin de réduire le risque de nouveaux cas de syphilis congénitale [NZSHS, 2020a].

Enfin, selon les guides publiés par les CDC, le BMJ et la NZSHS, les nouveau-nés ne devraient pas quitter l'hôpital sans que le statut sérologique de la mère soit déterminé au moins une fois pendant la grossesse. De plus, quatre guides recommandent de tester pour la syphilis toute femme chez laquelle un décès foetal survient après 20 semaines de grossesse [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b].

Au Québec, le dépistage des ITSS pendant la grossesse vise à éviter les complications pouvant affecter la santé de la femme, l'issue de la grossesse ou la santé du nouveau-né [MSSS, 2019a]. L'offre systématique de dépistage des ITSS fait partie d'un bilan prénatal complet. Les facteurs de risque doivent de nouveau être évalués pendant la grossesse afin de détecter toute nouvelle exposition et de déceler la persistance d'un comportement à risque ou la présence de facteurs de risque chez le partenaire. Ainsi, au Québec, le dépistage doit être répété en présence d'une nouvelle exposition ou de comportements à risque chez la femme enceinte ou chez son partenaire, et ce, au besoin plus d'une fois et au minimum une fois vers la 28^e semaine de grossesse et au moment de l'accouchement [CMQ, 2019; MSSS, 2019; 2019a; Société canadienne de pédiatrie, 2018]. Selon le Comité de périnatalité du Collège des médecins du Québec et le MSSS, il est essentiel de rechercher, dans le cadre de la visite prénatale et au moment de l'accouchement, les résultats du dépistage de la syphilis chez la femme enceinte et de s'assurer de leur interprétation [MSSS, 2022a; CMQ, 2019]. Si les résultats ne sont pas disponibles au moment de l'accouchement, il est alors recommandé par le MSSS d'offrir le dépistage de la syphilis et des autres ITSS [MSSS, 2022a]. En conformité avec les guides et les lignes directrices, le Collège des médecins est d'avis qu'aucune femme ou aucun nouveau-né ne devrait quitter l'établissement de santé sans que le résultat du dépistage sérologique effectué durant la grossesse ou à l'accouchement soit connu [CMQ, 2019]. Enfin, le

Comité de périnatalité rappelle par ailleurs que la suspicion de syphilis congénitale ne se limite pas à la seule présence de symptômes, car près du tiers des nouveau-nés qui présentent une syphilis congénitale sont asymptomatiques à la naissance.

Pour connaître les recommandations canadiennes relatives aux sérologies de dépistage de la syphilis congénitale ou chez les enfants nés d'une mère dont la sérologie syphilitique est réactive, l'article *La syphilis congénitale n'est plus seulement d'intérêt historique* peut être consulté [Société canadienne de pédiatrie, 2018].

Les spécialistes consultés dans le cadre des travaux confirment qu'ils répètent le dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes, en présence de facteurs de risque, le plus souvent vers la 28^e semaine, et ce, en même temps que le dépistage pour les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. En raison de l'incidence relativement faible de la syphilis dans la population québécoise, ils sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de répéter le dépistage de façon systématique chez les femmes enceintes, c'est-à-dire en l'absence de facteurs de risque. De plus, ils précisent que les cas de syphilis congénitale, au Québec, sont probablement des cas exceptionnels qui ont échappé au suivi normalement recommandé lors de la grossesse. En effet, selon un document d'*Appel à la vigilance*, une analyse des cas de syphilis congénitale déclarés en 2021 indique que des occasions de dépistage ont été manquées; l'évaluation des facteurs de risque ou l'historique des expositions n'ayant pas été effectués adéquatement, les indications de dépistage n'ont pas été observées [MSSS, 2022a]. Les experts et parties prenantes consultés lors des travaux rappellent donc l'importance de rechercher les résultats sérologiques antérieurs pour les femmes enceintes et d'effectuer un dépistage conformément aux lignes directrices du MSSS. Enfin, selon les avis colligés lors de consultations, lorsque la sérologie prénatale n'a pas été effectuée, l'accouchement est considéré comme la première visite prénatale, et la sérologie pour le dépistage de la syphilis devrait être alors effectuée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – DÉPISTAGE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Un dépistage devrait être effectué chez :

- Toute personne asymptomatique qui présente des facteurs de risque²;
- Toute femme enceinte² au cours du premier trimestre ou lors de la première visite prénatale³.
 - Le dépistage devrait être répété au besoin plus d'une fois, mais minimalement une fois vers la 28^e semaine de grossesse ainsi qu'au moment de l'accouchement en présence :
 - d'une nouvelle exposition;
 - de comportements à risque chez la femme enceinte;
 - de comportements à risque ou de facteurs de risque chez tout partenaire.

² Y compris chez toute personne qui demande un dépistage, même en l'absence de facteurs de risques dévoilés. Consulter le [Guide québécois de dépistage des ITSS](#) ou l'outil [ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés](#).

³ Au moment de l'accouchement, en l'absence de résultat sérologique documenté, une sérologie de dépistage devrait être effectuée.

2.4 Diagnostic

2.4.1 Tableau clinique

2.4.1.1 Généralités

Comme mentionné précédemment, la syphilis est une maladie qui se décline en plusieurs stades et qui peut affecter différents systèmes. La syphilis précoce, qui comprend les stades primaire, secondaire et de latence précoce de la maladie, est aussi appelée syphilis infectieuse en raison du risque de contagion présent lors de ces stades de la maladie. La syphilis tardive est non infectieuse et comprend à la fois le stade de latence tardive et la syphilis tertiaire.

Initialement, le stade primaire de la syphilis se manifeste par l'apparition d'un chancre. Non traitée, la maladie évolue par la suite vers le stade secondaire, caractérisé notamment par des éruptions cutanées et des symptômes constitutionnels non spécifiques. Ces manifestations peuvent se résorber spontanément en l'absence de traitement et la maladie entre ensuite en latence. La phase de latence est séparée de façon plus ou moins arbitraire en deux parties : précoce et tardive. La syphilis latente précoce (ou syphilis précoce non primaire non secondaire) correspond à une infection de

moins d'une année selon les critères des CDC, mais à une infection de moins de deux ans selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), lesquels sont basés sur l'infectiosité de la syphilis et sur la réponse au traitement pendant ce stade de l'infection. La syphilis latente est considérée comme tardive (ou de durée indéterminée) après un an selon les critères des CDC et après deux ans selon ceux de l'OMS. Les erreurs de classification de la syphilis latente précoce par rapport à la syphilis latente tardive sont fréquentes [Janier *et al.*, 2021]. Non traitée, la syphilis latente tardive peut évoluer vers la syphilis tertiaire, qui peut comprendre notamment des manifestations cardiaques ou de gomme syphilitique. Enfin, des manifestations neurologiques peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – GÉNÉRALITÉS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

Syphilis précoce

- La syphilis PRÉCOCE comprend les stades PRIMAIRE, SECONDAIRE et de LATENCE PRÉCOCE de la maladie. Elle couvre une période pouvant aller jusqu'à une année après l'acquisition de l'infection.

Syphilis tardive

- La syphilis TARDIVE comprend le stade de LATENCE TARDIVE (toute infection asymptomatique de plus d'une année) ainsi que la syphilis TERTIAIRE.

2.4.1.2 Syphilis primaire

Selon sept des documents retenus, la syphilis primaire survient habituellement de 14 à 21 jours après l'infection. La période d'incubation est toutefois variable et on trouve, selon les guides, une limite inférieure située entre 3 et 10 jours et une limite supérieure pouvant atteindre 90 jours [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; KCE, 2019]. Le stade primaire de la syphilis est considéré comme infectieux et le risque de transmission est estimé à approximativement 60 % par partenaire sexuel [ASPC, 2020].

Les manifestations cliniques de la syphilis primaire, résumées à l'[annexe B](#) du présent rapport, sont mentionnées dans 10 GPC et, selon la majorité d'entre eux, elles incluent notamment l'apparition, au site d'inoculation, d'une papule qui évolue vers un ulcère (ou un chancre) et qui peut s'accompagner d'une lymphadénopathie régionale. La majorité des GPC précisent que ce chancre est unique, indolore, induré, avec une base propre, le plus souvent anogénital, et qu'il déverse du sérum clair. Selon l'IUSTI, il est superficiel et ne présente jamais d'aspect vésiculeux [Janier *et al.*, 2021]. Toutefois, plusieurs guides mentionnent également que les chancres peuvent être atypiques, multiples, douloureux

et extra-génitaux (le plus souvent buccaux ou cervicaux). Les auteurs du guide du KCE précisent qu'ils peuvent être purulents et destructeurs et ceux du guide de l'IUSTI, qu'ils peuvent être profonds [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Cinq GPC rappellent que, lorsqu'ils sont présents sur des sites extra-génitaux et qu'ils sont indolores ou cachés (par exemple, le rectum, le col de l'utérus ou le pharynx), les chancres peuvent passer inaperçus. Le guide de l'IUSTI précise que les chancres sont souvent difficiles à trouver chez les femmes et les HARSAH [Janier *et al.*, 2021].

Les ulcères se résorbent, sans cicatrice selon le guide de l'OMS, au bout de quelques semaines. L'intervalle de temps requis pour la résorption est variable selon les guides, allant de 2 à 10 semaines [ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; KCE, 2019].

Peu de GPC abordent les diagnostics différentiels de la syphilis primaire. Les guides publiés par l'ASPC, l'IUSTI et le BMJ mentionnent que les chancres syphilitiques peuvent être difficiles à distinguer des ulcérations herpétiques et, selon les guides publiés par l'ASPC et le BMJ, une présentation atypique de la syphilis primaire peut représenter une co-infection par la bactérie à l'origine du chancre mou (*Haemophilus ducreyi*). Le guide de l'ASPC précise aussi d'envisager la lymphogranulomatose vénérienne en présence d'ulcères dans le cadre du diagnostic différentiel de la syphilis. Les experts consultés lors des travaux sont d'avis que le chancre mou, bien que rare, fait effectivement partie des diagnostics différentiels de la syphilis primaire, tout comme l'herpès, la lymphogranulomatose vénérienne ainsi que la variole simienne².

Questionnés sur la présentation clinique de la syphilis précoce, les cliniciens et spécialistes consultés dans le cadre des travaux se disent en accord avec les principales manifestations cliniques mentionnées dans les lignes directrices. Ils précisent également que la période de régression spontanée varie, pour la syphilis primaire, entre 2 et 10 semaines. Questionnés sur les diagnostics différentiels applicables à la syphilis primaire, les experts consultés confirment que le chancre mou, bien que rare, en fait partie, tout comme la lymphogranulomatose vénérienne. De plus, certaines parties prenantes consultées ont souligné l'observation, dans leur pratique, de plusieurs cas de variole simienne avec suspicion de chancres syphilitiques pendant le printemps et l'été 2022, soit au moment où a sévi l'épidémie au Québec.

² L'écllosion de variole simienne (Mpox) de 2022 peut avoir une présentation inhabituelle, incluant des lésions orales, génitales ou périanales, et la syphilis fait partie des diagnostics différentiels à considérer. Pour plus d'information, consulter le document « [Variole simienne : Pour les professionnels de la santé](#) ».

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – SYPHILIS PRIMAIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

Syphilis primaire

- Période d'incubation
 - De 10 à 90 jours (en moyenne 3 semaines après l'infection)
- Manifestations cliniques les plus fréquentes :
 - Chancre unique au site d'inoculation (p. ex. génital, anal ou oral)
 - Chancres multiples également possibles
 - Adénopathie régionale
- Évolution naturelle sans traitement
 - Régression spontanée en 3 à 6 semaines
- Pour de l'information détaillée sur la syphilis primaire, y compris les manifestations cliniques et les diagnostics différentiels, consulter l'[annexe B](#) du présent rapport

2.4.1.3 Syphilis secondaire

À la suite de la régression spontanée du chancre et en l'absence de traitement, la syphilis secondaire peut se développer, généralement dans la première année suivant l'infection, et ce, chez approximativement 25 % à 33 % des personnes [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. La période d'incubation est variable selon les guides répertoriés, avec une limite inférieure allant de 2 à 6 semaines et une limite supérieure allant de 6 à 24 semaines après l'infection. Selon les guides de l'ASPC, de l'OMS et du BMJ, la période d'incubation peut également s'étendre jusqu'à 6 mois [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Chez certaines personnes, y compris celles dont le système immunitaire est compromis, le chancre peut être encore visible au moment où les manifestations secondaires de la syphilis apparaissent [NSW, 2021]. La syphilis secondaire est hautement contagieuse pour les partenaires et pour le fœtus [ASHM et NZSHS, 2021].

Au stade de la syphilis secondaire, les spirochètes passent dans le sang et peuvent provoquer des symptômes systémiques, qui sont résumés à l'[annexe B](#) du présent rapport. Habituellement, ils se manifestent d'abord par l'apparition d'une éruption cutanée, présente dans 90 % des cas selon les guides de l'ASHM et de l'IUSTI [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. La majorité des GPC décrivent une éruption cutanée généralisée, non prurigineuse, ou, selon le guide de l'OMS, légèrement prurigineuse [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; WHO,

2021; KCE, 2019]. Les auteurs du guide publié par le BMJ précisent également qu'elle est diffuse et symétrique [Salazar et Cruz, 2022]. Elle peut être observée notamment sur le tronc, les paumes ou les surfaces plantaires des pieds selon plusieurs documents ou sur le cuir chevelu selon le guide du BMJ [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b]. Deux GPC la décrivent comme une roséole syphilitique³ pouvant apparaître dans les deux à trois mois après le chancre, suivie de syphilides papuleuses⁴ [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Un aspect maculo-papulaire, maculaire ou papulaire est aussi évoqué dans le guide du BMJ, dont les auteurs précisent que les papules peuvent s'ulcérer [Salazar et Cruz, 2022]. L'ASPC mentionne également que l'éruption cutanée peut prendre la forme de boutons rouges ou brun rougeâtre et précise que des éruptions cutanées d'apparence différente peuvent toucher d'autres parties du corps et être assez furtives pour passer inaperçues [ASPC, 2021].

Des lésions cutané-muqueuses, ou plaques muqueuses correspondant à des ulcères indolores, peu profonds et très contagieux, selon le guide de l'OMS, présentes sur les muqueuses buccales, linguales et génitales sont aussi mentionnées dans la majorité des GPC [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Les auteurs de plusieurs guides évoquent également la présence de condylomes plats (*condyloma lata*), qu'ils décrivent comme des lésions hypertrophiques ressemblant à des verrues plates, de couleur chair, blanchâtres ou grises et très infectieuses, qui affectent les zones chaudes et humides [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019].

L'alopécie est également une manifestation de la syphilis secondaire mentionnée dans six des GPC retenus [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b]. L'alopécie est décrite comme étant parcellaire (ou par plaques) dans les guides de l'OMS et du BMJ et éparse ou diffuse dans celui de l'ASPC.

La présence de symptômes systémiques généraux similaires à un syndrome d'allure grippale est évoquée par la majorité des GPC [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Ces symptômes comprennent notamment une lymphadénopathie généralisée (9 GPC), de la fièvre (8 GPC), un malaise (5 GPC), des céphalées (5 GPC), une arthralgie ou de l'arthrite (4 GPC) et de la fatigue (2 GPC). La myalgie est également mentionnée dans le guide du BMJ, le mal de gorge dans celui du NSW et l'anorexie dans celui de l'OMS.

³ Éruption de la première floraison de la syphilis secondaire selon le [Dictionnaire médical](#) de l'[Académie nationale de médecine](#), version 2022.

⁴ Lésions cutanées papuleuses de la syphilis secondaire correspondant à la seconde floraison selon le [Dictionnaire médical](#) de l'[Académie nationale de médecine](#), version 2022.

Des complications neurologiques, y compris des anomalies auriculaires et ophtalmiques, indicatives d'une neurosyphilis précoce sont aussi évoquées dans sept des guides répertoriés [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Pour plus d'information sur les manifestations neurologiques précoces, voir la [section 2.4.1.7](#) sur la neurosyphilis du présent rapport.

Enfin, parmi les présentations peu fréquentes de la syphilis secondaire, certains GPC évoquent également des atteintes d'organes spécifiques, comme une hépatite (4 GPC), une glomérulonéphrite (3 GPC), une périostite ou une splénomégalie (2 GPC). Un syndrome néphrotique est aussi mentionné dans le guide du BMJ et une aortite, dans celui de l'IUSTI.

Non traitée, la syphilis secondaire se résorbe spontanément en 3 à 12 semaines, entre en latence asymptomatique et peut être suivie par le stade tertiaire de la syphilis [ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; KCE, 2019].

Peu de guides abordent les diagnostics différentiels de la syphilis secondaire. Toutefois, selon deux GPC, l'éruption peut être facilement confondue avec les éruptions médicamenteuses, le pityriasis rosé ou le psoriasis en gouttes [ASHM et NZSHS, 2021]. De plus, certaines caractéristiques peuvent être confondues avec une maladie virale intercurrente ou une infection primaire par le VIH selon les auteurs du guide du BMJ [Salazar et Cruz, 2022].

Les cliniciens et experts consultés dans le cadre des travaux précisent que, bien que la période d'incubation de la syphilis secondaire soit généralement comprise entre 2 et 12 semaines, elle peut aller jusqu'à 24 semaines après l'infection initiale. De plus, ils se disent en accord avec les principales manifestations cliniques de la syphilis secondaire énumérées par les GPC et lignes directrices consultés. Toutefois, ils sont d'avis que la glomérulonéphrite, la splénomégalie et la périostite sont des manifestations cliniques très rares. Ils soulignent également que la syphilis secondaire peut ressembler à plusieurs affections, y compris la primo-infection par le VIH, et qu'en conséquence, les diagnostics différentiels possibles sont nombreux. Comme mentionné par certains des documents retenus, ils confirment que le pityriasis rosé et le psoriasis en gouttes en font partie. Ils précisent également qu'il existe certains virus exanthémateux qui causent des manifestations cliniques qui peuvent ressembler à celles de la syphilis secondaire.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – SYPHILIS SECONDAIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

- Période d'incubation
 - Généralement 2 à 12, voire 24 semaines après l'infection
- Manifestations cliniques les plus fréquentes
 - Éruption cutanée généralisée
 - Lésions cutanéomuqueuses buccales, linguales ou génitales (p. ex. plaques muqueuses)
 - Condylomes plats (*condyloma lata*)
 - Lymphadénopathie généralisée
 - Syndrome d'allure grippale : fièvre, malaise, céphalée, myalgie, arthralgie, fatigue
 - Alopécie
 - Atteinte d'organe, comme l'hépatite (plus rare)
 - Manifestations neurologiques (voir NEUROSYPHILIS)
- Évolution naturelle sans traitement
 - Régression spontanée en 3 à 12 semaines
 - Entre ensuite en latence
 - Récurrence possible des symptômes pendant environ 1 an
- Pour de l'information détaillée sur la syphilis secondaire, y compris les manifestations cliniques et les diagnostics différentiels, consulter l'[annexe B](#) du présent rapport

2.4.1.4 Syphilis latente précoce

La période d'incubation de la syphilis précoce est variable parmi les guides de pratique clinique, et ce, en fonction des critères de référence utilisés (ceux des CDC ou ceux de l'OMS). Alors que les guides de l'ASPC, des CDC, de l'IUSTI et du BMJ la définissent comme une infection de moins d'une année, les guides de l'ASHM, du NSW, du NZSHS, du KCE et de l'OMS la définissent comme une infection de moins de deux ans.

Dans la majorité des guides de pratique retenus pour les travaux, la syphilis latente est caractérisée par une absence de manifestations cliniques suivant la résolution spontanée des lésions causées par la syphilis primaire ou secondaire [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, selon le KCE, la syphilis latente précoce est asymptomatique dans 75 % des cas [KCE, 2019].

En effet, au stade de latence précoce et en l'absence de traitement, environ 25 % des personnes vont développer une récurrence de syphilis secondaire [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021; KCE, 2019]. Selon le guide du BMJ, ces épisodes de récurrences se produisent rarement au-delà d'une année après l'acquisition de la syphilis [Salazar et Cruz, 2022]. Toutefois, le guide de l'IUSTI précise que les symptômes de syphilis secondaire peuvent réapparaître au cours de la deuxième année suivant l'infection [Janier *et al.*, 2021].

Ainsi, en raison du risque de rechute vers le stade secondaire, la syphilis latente précoce est considérée comme potentiellement infectieuse pour les contacts sexuels et pour le fœtus. Toutefois, selon l'OMS, la personne atteinte est de moins en moins susceptible de transmettre l'infection à un partenaire sexuel, ou au fœtus dans le cas d'une femme enceinte, à mesure que la latence progresse [WHO, 2021].

Les cliniciens et spécialistes consultés lors des travaux sont en accord avec l'information trouvée dans les guides de pratique clinique et les lignes directrices.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – SYPHILIS LATENTE PRÉCOCE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

- Infectiosité
 - La syphilis latente précoce est considérée comme infectieuse en raison de la possibilité de récurrence de symptômes de syphilis secondaire.
- Période d'incubation
 - Début de l'infection situé à moins d'un an
- Caractéristiques cliniques
 - Asymptomatique
 - Récurrence possible de symptômes de syphilis SECONDAIRE

2.4.1.5 Syphilis latente tardive

La syphilis latente est considérée comme tardive (ou de durée indéterminée) après un an dans les guides de l'ASPC, des CDC, de l'IUSTI et du BMJ, et après deux ans dans les guides de l'ASHM, du NSW, du NZSHS, du KCE et de l'OMS. En l'absence des conditions associées à la syphilis latente précoce, une personne asymptomatique doit être considérée comme ayant une syphilis latente de durée indéterminée ou une syphilis latente tardive [Workowski *et al.*, 2021]. Ainsi, en présence d'un doute quant à la durée de l'infection ou si l'exposition remonte à plus de 12 mois et que la personne présente une sérologie positive, certains guides recommandent de traiter les personnes comme

étant atteintes d'une syphilis latente tardive ou de durée indéterminée [ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b].

Selon les guides du KCE et du NSW, la syphilis latente tardive est exempte de manifestations cliniques et les personnes atteintes peuvent être asymptomatiques pendant plusieurs années [NSW, 2021; KCE, 2019]. En l'absence de traitement, la syphilis latente tardive peut toutefois évoluer vers la syphilis tertiaire.

Comme mentionné précédemment, puisque la probabilité de transmission de l'infection diminue avec la progression de la latence, les personnes atteintes de syphilis latente tardive ne sont plus contagieuses pour leurs partenaires sexuels après deux ans [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021]. Le guide de l'ASHM précise toutefois que la syphilis latente tardive non traitée peut être transmise au fœtus pendant la grossesse [ASHM et NZSHS, 2021]. Puisque la syphilis latente ne se transmet pas par voie sexuelle, le guide des CDC rappelle que l'objectif du traitement des personnes, à ce stade de la maladie, est de prévenir les complications médicales de la syphilis [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, selon le guide de l'IUSTI, bien que la division de la syphilis latente en stades précoce et tardif soit utile pour déterminer le traitement et la notification des partenaires, cette classification peut être problématique, car un nombre important de cas de syphilis latente tardive, hypothétiquement non infectieuse, pourrait être dû à une syphilis latente précoce, infectieuse [Janier *et al.*, 2021].

Les cliniciens et spécialistes consultés lors des travaux sont en accord avec l'information trouvée dans les guides de pratique clinique et les lignes directrices. Ils confirment par ailleurs qu'en cas de doute quant à la durée de l'infection, la personne devrait être traitée comme pour une syphilis latente de durée indéterminée.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – SYPHILIS LATENTE TARDIVE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

Syphilis latente tardive

- Période d'incubation
 - Début de l'infection situé à plus d'un an
- Caractéristique clinique
 - Asymptomatique

Syphilis latente de durée indéterminée

- Période d'incubation
 - Début de l'infection inconnu
 - En cas de doute quant à la durée de l'infection, une personne asymptomatique doit être considérée comme ayant une syphilis latente de durée indéterminée.
- Caractéristique clinique
 - Asymptomatique

2.4.1.6 Syphilis tertiaire

Dans les guides de pratique clinique retenus lors des travaux, il existe une certaine hétérogénéité quant au pourcentage de personnes chez qui une syphilis tertiaire peut survenir en cas d'infection primaire non traitée [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Ainsi, entre 10 % et 40 % des personnes non traitées peuvent voir leur infection progresser vers la syphilis cardiovasculaire, la gomme syphilitique ou des manifestations tardives de neurosyphilis [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Ces manifestations sont résumées à l'[annexe B](#) du présent rapport. Selon le KCE, les manifestations cliniques de la syphilis tertiaire sont rarement rencontrées en raison notamment de l'usage d'antibiotiques ayant une action anti-tréponémique pour d'autres infections bactériennes courantes [KCE, 2019]. Il existe aussi une grande variabilité, entre les guides retenus, quant à la période d'incubation requise pour le développement des manifestations de la syphilis tertiaire. Selon le KCE, ces manifestations surviennent de 20 à 40 ans après l'infection initiale. Les guides de l'ASPC et du NSW mentionnent que la syphilis cardiovasculaire survient entre 10 et 30 ans après l'exposition. La gomme syphilitique (*syphilitic gumma*), une manifestation extrêmement rare selon le guide du BMJ, peut se produire entre 1 ou 2 ans, voire jusqu'à 46 ans après l'exposition, mais survient généralement dans un délai de 15 ans [ASPC, 2021; NSW, 2021]. Le guide du NSW rappelle toutefois que les délais de

développement des diverses manifestations de la syphilis tertiaire ont été établis à l'époque pré-antibiotique et ne sont évoqués qu'à titre informatif. Selon ce guide, les maladies du système nerveux central de type méningo-vasculaire surviennent en 5 à 12 ans et la parésie générale ainsi que le tabès (*tabes dorsalis*) surviennent généralement en 15 à 25 ans [NSW, 2021].

Quelques guides caractérisent la gomme syphilitique comme des nodules, des plaques ou des ulcères localisés sur la peau, les os, les muqueuses ou les viscères [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Selon le guide de l'ASPC, elle peut toucher n'importe quel organe et les manifestations cliniques dépendent de l'endroit atteint [ASPC, 2021]. Les lésions peuvent provoquer la destruction des tissus selon les guides de l'ASPC et du BMJ, ou encore, selon le guide du BMJ, une organomégalie ou des lésions infiltrantes ainsi que la perforation ou l'effondrement des structures affectées.

La syphilis cardiovasculaire peut, selon le guide du KCE, survenir chez 10 % des personnes. Quatre des GPC retenus lors des travaux précisent qu'elle peut se manifester par une régurgitation aortique, une sténose ostiale des artères coronaires ou un anévrisme aortique, principalement thoracique [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Selon le guide du KCE, la neurosyphilis tardive peut survenir chez 7 % des personnes [KCE, 2019]. Pour plus d'information sur les manifestations neurologiques tardives pouvant survenir au stade de la syphilis tertiaire, y compris notamment la paralysie générale et le *tabes dorsalis*, voir la [section](#) sur la neurosyphilis du présent rapport.

Les experts consultés dans le cadre des travaux mentionnent que les cas de syphilis tertiaire sont rarement observés dans la pratique. Ils sont toutefois d'avis qu'une période d'incubation de 5 à 40 ans après l'infection initiale semble adéquate et confirment les principales manifestations cliniques énumérées dans les GPC et lignes directrices retenus lors des travaux.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – SYPHILIS TERTIAIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

- Période d'incubation
 - De 5 à 40 ans après l'infection initiale
- Manifestations cliniques les plus fréquentes
 - Syphilis cardiovasculaire
 - Anévrisme de l'aorte
 - Insuffisance aortique
 - Sténose ostiale des artères coronaires
 - Gomme syphilitique
 - Nodules/plaques ou ulcères affectant la peau, les muqueuses, les viscères ou les os
 - Complications neurologiques (voir NEUROSYPHILIS)

2.4.1.7 Neurosyphilis

Treponema pallidum peut infecter le système nerveux central et causer, dans le cas d'une infection primaire non traitée, une neurosyphilis, laquelle peut survenir à n'importe quel stade de la maladie comme mentionné précédemment [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Une infection non traitée peut se résorber spontanément, persister sous forme de méningite syphilitique asymptomatique ou rester latente dans le système nerveux central et provoquer des symptômes plusieurs années plus tard [Birrell *et al.*, 2022]. Selon les guides de l'ASPC et des CDC, la neurosyphilis peut se produire jusqu'à 20 ans, voire plus, après l'infection. Selon le guide du BMJ, elle peut toucher jusqu'à 10 % des personnes. Les manifestations cliniques de la neurosyphilis peuvent être divisées en syndromes précoces et tardifs, qui sont détaillés à l'[annexe B](#) du présent rapport [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon trois des guides retenus lors des travaux, la neurosyphilis peut être asymptomatique [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021]. La neurosyphilis asymptomatique est caractérisée par une absence de signes ou de symptômes neurologiques et un résultat anormal en ce qui a trait au liquide céphalo-rachidien [Birrell *et al.*, 2022]. Selon les experts consultés dans le cadre des travaux, la neurosyphilis asymptomatique fait l'objet de débats dans la littérature. Ils mentionnent que, pendant plusieurs années, elle a été activement recherchée à l'aide de ponctions lombaires et que des traitements ont été administrés chez des personnes qui ne présentaient aucun symptôme neurologique.

Les manifestations précoces de la neurosyphilis sont décrites dans neuf documents retenus et surviennent, selon ces guides, dans les premiers mois ou années suivant l'infection ou dans un contexte de syphilis secondaire [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]: Les principales complications neurologiques précoces trouvées dans ces documents sont les suivantes :

- la méningite, qui est mentionnée dans la majorité des documents retenus. Selon l'avis des experts consultés lors des travaux, les symptômes de la méningite incluent notamment des céphalées, une raideur de la nuque, de la fièvre, de la photophobie, des nausées, des vomissements ou de la confusion. La méningite se caractérise également par un dysfonctionnement des nerfs crâniens (ou névrite crânienne) et des crises d'épilepsie;
- les anomalies oculaires ou otiques, qui sont également incluses dans les manifestations précoces de la neurosyphilis, et ce, dans la majorité des GPC retenus pour les travaux [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Selon le guide des CDC, bien que l'infection du système visuel (syphilis oculaire) ou du système auditif (otosyphilis) puisse survenir à n'importe quel stade de la syphilis, elle est généralement identifiée au cours des premiers stades et peut se présenter avec ou sans atteinte supplémentaire du système nerveux central [Workowski *et al.*, 2021];
- la syphilis méningo-vasculaire (accident vasculaire cérébral), qui est mentionnée dans trois GPC. Selon le guide de l'IUSTI, elle doit être individualisée comme une neurosyphilis précoce lorsqu'elle se produit dans un contexte de syphilis secondaire [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon les experts consultés lors des travaux, la syphilis méningo-vasculaire peut notamment se manifester par une hémiparésie, une hémihypoesthésie, une dysphasie, une hémianopsie et des crises d'épilepsie. Selon certains experts, la méningite et la syphilis méningo-vasculaire surviennent habituellement plus précocement, quoiqu'elles puissent aussi survenir tardivement. On les distingue des atteintes parenchymateuses (paralysie générale et *tabes*) qui sont des formes vraiment tardives, bien qu'un chevauchement soit possible;
- l'œdème papillaire, qui est mentionné dans deux des documents retenus [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019];
- la myélite, qui est mentionnée uniquement dans le guide de l'IUSTI. Selon les experts consultés lors des travaux, bien que rare, ce syndrome précoce de neurosyphilis peut notamment se manifester par une parésie bilatérale, surtout dans les membres inférieurs, une paresthésie bilatérale (aussi surtout dans les membres inférieurs) ou de l'incontinence. Les spécialistes consultés rappellent également que la myélite, y compris le *tabes dorsalis*, est plutôt rencontrée tardivement dans un contexte d'infection syphilitique.

Les manifestations tardives de la neurosyphilis surviennent généralement après la première année suivant l'infection, voire 10 à 30 ans après selon le guide des CDC, ou dans un contexte de syphilis tertiaire [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon le guide du KCE, elles surviennent chez 7 % des personnes [KCE, 2019]. Les principales complications neurologiques tardives trouvées dans ces documents sont les suivantes :

- La neurosyphilis parenchymateuse (IUSTI) est mentionnée dans sept GPC. Elle regroupe notamment :
 - la parésie générale, évoquée par sept GPC, qui peut survenir chez 2 à 5 % des personnes selon le guide de l'ASPC, et ce, souvent plus de 10 à 20 ans après l'infection initiale selon le guide publié par Birrell et ses collaborateurs. Elle se caractérise, selon les experts consultés, par des troubles cognitifs évolutifs, des changements de la personnalité ou des troubles psychiatriques (par exemple, psychose);
 - le *tabes dorsalis*, qui est mentionné dans sept GPC et peut survenir, selon le guide de l'ASPC, chez 2 à 9 % des personnes, et ce, 15 à 25 ans après l'infection initiale selon Birrell et ses collaborateurs. Il se manifeste, selon les experts consultés lors des travaux, notamment par de l'ataxie sensitive (ataxie, atteinte de la pallesthésie, atteinte de la proprioception, hyporéflexie), des douleurs paroxystiques des membres, du dos et du visage, ou de l'incontinence. Il est souvent présent en association avec les pupilles d'Argyll-Robertson.
- La méningite est évoquée dans deux des guides retenus [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019] et regroupe, selon les experts consultés, les syndromes suivants :
 - le dysfonctionnement des nerfs crâniens, mentionné dans deux guides [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019];
 - la syphilis méningo-vasculaire (accident vasculaire cérébral), mentionnée dans quatre GPC [Birrell *et al.*, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019], qui peut survenir de 4 à 7 ans après l'infection initiale selon Birrell et ses collaborateurs. Selon l'expérience colligée, la syphilis méningo-vasculaire peut notamment se manifester par une hémiparésie, une hémihypoesthésie, une dysphasie, une hémianopsie et des crises d'épilepsie. Selon certains experts consultés, la syphilis méningo-vasculaire est surtout diagnostiquée tardivement, mais peut l'être en phase précoce plus rarement. Toutefois, bien que la syphilis méningo-vasculaire soit plus tardive que la méningite, puisqu'elle en est en quelque sorte une complication, elle est nettement moins tardive que les formes parenchymateuses (*tabes*, démence);
 - la myélite, qui est évoquée dans deux guides [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019].

- Les anomalies oculaires et otiques, lors d'une neurosyphilis tardive, sont mentionnées dans deux guides [Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019].

2.4.1.7.1 Syphilis oculaire

Les manifestations oculaires de la neurosyphilis sont évoquées dans six des GPC retenus pour les travaux et sont résumées à l'[annexe B](#) du présent rapport [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Les principales manifestations oculaires de la neurosyphilis, qui sont évoquées par la majorité de ces documents, sont l'uvéite et la rétinite (p. ex. vision trouble, rougeur oculaire, éclairs lumineux, corps flottants selon le guide de l'ASPC). Le guide des CDC précise que la syphilis oculaire se présente souvent sous la forme d'une panuvéite, bien qu'elle puisse toucher les structures des segments antérieur et postérieur de l'œil et entraîner une perte de vision permanente [Workowski *et al.*, 2021]. La perte visuelle est par ailleurs évoquée dans trois documents [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. La kératite, la névrite optique et l'iritis sont des manifestations mentionnées chacune par deux guides [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019] et les CDC listent également la vascularite rétinienne et la conjonctivite parmi les manifestations possibles de la syphilis oculaire.

Questionnés sur les manifestations oculaires de la syphilis, les experts consultés dans le cadre des travaux précisent que l'iritis est une ancienne appellation pour l'uvéite antérieure et que la vasculopathie rétinienne (vascularite rétinienne) accompagne souvent les présentations d'uvéite (antérieure, intermédiaire, postérieure, panuvéite). Ils mentionnent que les manifestations cliniques de la syphilis oculaire sont nombreuses et confirment qu'elles peuvent survenir à divers stades de l'infection. Les manifestations les plus fréquemment observées sont les suivantes :

- l'uvéite, qui peut être antérieure, intermédiaire (vitréite) ou postérieure (atteinte des couches rétinienne ou choroïdienne). En ce sens, la rétinite est une forme d'uvéite postérieure. Il peut également s'agir d'une panuvéite (antérieure, intermédiaire ou postérieure);
- la neuropathie optique (ou névrite optique), qui inclut l'œdème de la papille, bien que cette manifestation puisse également survenir de façon isolée ou accompagner l'uvéite. La névrite optique peut être unilatérale ou bilatérale;
- d'autres manifestations neuro-ophtalmologiques;
- la kératopathie (ou kératite) interstitielle;
- la conjonctivite, qui, bien qu'elle soit possible, est plutôt rare et n'a pas été rencontrée dans la pratique des experts consultés, lesquels précisent que les descriptions du chancre conjonctival (syphilis primaire) sont également mentionnées dans la littérature.

2.4.1.7.2 Otosyphilis

Les principales manifestations cliniques de l'otosyphilis sont résumées à l'[annexe B](#) du présent rapport. Selon la majorité des GPC retenus, l'otosyphilis peut notamment se manifester par une perte de l'audition [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Les guides du KCE et des CDC précisent que la perte d'audition peut être soudaine. Selon les CDC, elle peut également être permanente, unilatérale ou bilatérale, et progresser rapidement. Les acouphènes sont également mentionnés comme symptôme d'otosyphilis dans cinq GPC [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Selon les guides de l'ASPC et des CDC, l'otosyphilis peut aussi se manifester par des vertiges. Les CDC ajoutent que l'otosyphilis peut se présenter par des symptômes cochléo-vestibulaires. L'otite est évoquée dans les guides du KCE et de l'IUSTI.

Questionnés sur les manifestations cliniques de l'otosyphilis, les experts consultés dans le cadre des travaux mentionnent que les principales manifestations de l'otosyphilis observées en pratique sont la perte d'audition, les acouphènes et les vertiges.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – NEUROSYPHILIS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour guider la pratique :

- Généralités
 - *T. pallidum* peut envahir le système nerveux central. Une infection non traitée peut se résorber spontanément, rester en latence ou évoluer vers une neurosyphilis.
 - La neurosyphilis peut survenir à n'importe quel stade de la maladie.
- Période d'incubation
 - Manifestations précoces
 - Dans les premiers mois de l'infection ou dans un contexte de syphilis SECONDAIRE
 - Manifestations tardives
 - 10 à 40 ans après l'infection ou dans un contexte de syphilis TERTIAIRE
- Manifestations cliniques les plus fréquentes
 - Méningite, syphilis méningo-vasculaire
 - Dysfonctionnement des nerfs crâniens
 - Anomalies otiques

- Anomalies oculaires
- Paralysie générale, *tabes dorsalis*
- Pour de l'information détaillée sur la neurosyphilis, y compris la syphilis oculaire et l'otosyphilis, consulter l'[annexe B](#) du présent rapport.

2.4.1.8 Personnes co-infectées par le VIH

Dans quelques guides, il est mentionné que le VIH peut modifier le cours naturel de la syphilis, par exemple en entraînant des signes atypiques plus intenses de l'infection et une progression potentiellement plus rapide vers la neurosyphilis [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021]. Toutefois, selon le guide de l'IUSTU, chez les personnes infectées par le VIH, il ne semble pas y avoir de risque accru d'atteinte neurologique et oculaire ou un taux plus élevé d'échec de traitement en cas de syphilis précoce. De plus, selon ce guide, il n'y a aucune donnée disponible concernant le risque de neurosyphilis en cas de syphilis tardive chez cette population particulière [Janier *et al.*, 2021].

Chez les personnes co-infectées par le VIH qui présentent des signes et symptômes neurologiques, oculaires ou autres, le guide des CDC recommande de considérer, dans le diagnostic différentiel, la neurosyphilis, la syphilis oculaire et l'otosyphilis.

Lorsqu'un diagnostic de syphilis primaire ou secondaire est confirmé, les CDC recommandent un examen neurologique, oculaire et otique approfondi chez toutes les personnes infectées par le VIH [Workowski *et al.*, 2021]. Une évaluation neurologique détaillée est aussi recommandée par l'ASPC chez les adultes et les jeunes asymptomatiques co-infectés par le VIH, en combinaison avec un suivi sérologique et clinique étroit après le traitement [ASPC, 2021].

Les médecins spécialistes consultés dans le cadre des travaux mentionnent que, bien que des signes atypiques plus intenses de l'infection ou une progression plus rapide vers la neurosyphilis soient possibles chez les personnes co-infectées par le VIH, ces situations sont rarement observées chez les personnes suivant une thérapie antirétrovirale. De plus, les parties prenantes consultées lors des travaux sont d'avis que la recherche de symptômes et signes de syphilis, y compris les manifestations neurologiques, oculaires ou otiques, devrait être effectuée chez toute personne qui présente un résultat sérologique positif pour la syphilis, et non pas uniquement chez celles co-infectées par le VIH. Enfin, ils rappellent que le tableau clinique de la syphilis secondaire peut être confondu avec celui de la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine, et vice versa.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – CO-INFECTION AVEC LE VIH

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, il a été jugé pertinent de rappeler le message clé suivant :

- Des signes atypiques plus intenses de l'infection ou une progression plus rapide vers la NEUROSYPHILIS sont possibles, mais rarement observables chez les personnes suivant une thérapie antirétrovirale, sans immunosuppression.

2.4.1.9 Femmes enceintes

Les signes échographiques de la syphilis congénitale chez le fœtus, s'ils sont présents, sont généralement observés après 18 à 20 semaines de grossesse [NZSHS, 2020b]. Ils comprennent l'hépatomégalie, la placentomégalie, le polyhydramnios, l'ascite, l'*hydrops fetalis*, l'anasarque, l'anémie fœtale et l'élévation de la vitesse systolique de pointe de l'artère cérébrale moyenne [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Les résultats moins fréquents comprennent également une dilatation des intestins et des anomalies des os longs [NZSHS, 2020b]. Selon certains guides, des résultats anormaux à l'échographie, avant le traitement, sont associés à l'échec du traitement, à une plus grande probabilité d'atteinte du fœtus due à une réaction de Jarisch-Herxheimer et à l'accouchement d'un nouveau-né atteint de syphilis congénitale [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, selon l'ASPC, les anomalies échographiques fœtales et l'échec du traitement sont rares au cours d'une grossesse de moins de 20 semaines [ASPC, 2021].

Les spécialistes consultés dans le cadre des travaux confirment que la démarche diagnostique, telle que décrite précédemment, est également applicable aux femmes enceintes, puisque la grossesse n'affecte pas la présentation clinique de la syphilis. Toutefois, ils rappellent qu'en l'absence de traitement adéquat, le risque d'effets indésirables de grossesse, conséquemment à la transmission de l'infection au fœtus, est important. En présence de syphilis congénitale, les experts consultés confirment que les signes échographiques comprennent notamment le retard de croissance intra-utérin, l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'anémie fœtale, le polyhydramnios, la placentomégalie, l'*hydrops fetalis*, l'ascite, l'épanchement péricardique, la déformation osseuse et la mort fœtale [David *et al.*, 2022].

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TABLEAU CLINIQUE – FEMME ENCEINTE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les repères cliniques suivants ont été jugés pertinents pour soutenir la pratique :

Signes échographiques de syphilis congénitale

- Généralement observés après 18 à 20 semaines de grossesse
- Comprennent notamment le retard de croissance intra-utérin, l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'anémie fœtale, le polyhydramnios, la placentomégalie, l'*hydrops fetalis*, l'ascite, l'épanchement péricardique, la déformation osseuse et la mort fœtale.

2.4.2 Démarche diagnostique

Lorsqu'un diagnostic de syphilis est envisagé, le recueil des antécédents d'activité sexuelle et des facteurs de risque est déterminant [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021]. De même, les antécédents de syphilis et de traitement antérieur peuvent faciliter l'interprétation des résultats des tests de diagnostic et aider à confirmer le stade de l'infection [Salazar et Cruz, 2022].

Selon certains GPC, il est prudent de considérer un diagnostic de syphilis (et d'effectuer un test sérologique) chez toutes les personnes qui présentent des symptômes et signes suspects de syphilis (recommandation faible du KCE basée sur un niveau de preuve très bas) ou chez celles qui présentent des symptômes inexplicables, puisque l'infection comporte des manifestations cliniques variables pouvant imiter plusieurs autres conditions [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. Ainsi, plusieurs guides recommandent d'effectuer un test sérologique pour la syphilis chez les personnes qui présentent notamment des ulcères génitaux (y compris les ulcères anorectaux), une rectite, des symptômes et signes de syphilis secondaire, une éruption cutanée inexplicquée, une alopécie, de la fièvre, une lymphadénopathie persistante ou une perturbation de la fonction hépatique [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021]. De plus, selon certains GPC, tout ulcère anogénital indolore et induré de type chancre doit être considéré comme une syphilis, sauf preuve du contraire [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Dans le cadre d'une épidémie, le guide du NSW précise même que tous les ulcères génitaux doivent être considérés comme des cas potentiels de syphilis primaire [NSW, 2021]. De plus, puisque, dans environ 30 % des cas de syphilis primaire, les ulcères peuvent être atypiques ou multiples, l'ASHM rappelle qu'il est nécessaire de fixer un seuil faible pour effectuer un test sérologique chez les personnes à risque de contracter la syphilis [ASHM et NZSHS, 2021]. Enfin, selon l'IUSTI, un test sérologique pour la syphilis doit être effectué chez toute personne qui présente une insuffisance aortique ou un anévrisme de l'aorte thoracique, ainsi que chez toute personne qui présente une perte visuelle ou auditive soudaine et inexplicquée [Janier *et al.*, 2021].

Chez les personnes asymptomatiques, le diagnostic repose sur un dépistage de routine [Salazar et Cruz, 2022]. Ainsi, la syphilis latente est diagnostiquée par un résultat sérologique positif pour la syphilis sans preuve d'infection tréponémique, c'est-à-dire en l'absence de symptômes ou signes de syphilis primaire, secondaire ou tertiaire, et ce, sans preuve de traitement antérieur adéquat [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Le guide des CDC rappelle par ailleurs que toutes les personnes atteintes de syphilis latente doivent subir un examen minutieux des surfaces muqueuses accessibles pour évaluer la présence de lésions (syphilis primaire ou secondaire) avant de diagnostiquer une syphilis latente [Workowski *et al.*, 2021]. L'ASPC précise qu'en cas de suspicion de syphilis latente ou de syphilis tertiaire, les professionnels de la santé devraient procéder à un examen physique et neurologique pour déceler la présence de signes de syphilis tertiaire ou de neurosyphilis [ASPC, 2021]. Selon le guide du NSW, la preuve clinique de syphilis tertiaire comprend notamment des signes de syphilis radiologiques ou échographiques [NSW, 2021], alors que, selon celui de l'IUSTI, une auscultation cardiaque doit être effectuée chez les personnes atteintes de syphilis latente tardive, de durée inconnue ou de syphilis tertiaire [Janier *et al.*, 2021]. Il n'est toutefois pas recommandé, selon l'ASPC, d'effectuer systématiquement des radiographies thoraciques à la recherche d'une syphilis cardiovasculaire chez les personnes asymptomatiques [ASPC, 2021].

Le guide de l'IUSTI mentionne qu'un examen clinique complet (neurologique, oculaire et otologique) est recommandé chez toute personne qui présente un résultat sérologique positif pour la syphilis, mais précise que cet examen est rarement contributif en l'absence de symptômes [Janier *et al.*, 2021]. Selon le guide des CDC, ce sont plutôt les personnes qui reçoivent un diagnostic de syphilis latente et qui présentent des symptômes et signes neurologiques ou oculaires (par exemple, un dysfonctionnement cognitif, des déficits moteurs ou sensoriels, des symptômes ophtalmiques ou auditifs, une atteinte des nerfs crâniens, ou des symptômes ou des signes de méningite ou d'accident vasculaire cérébral) qui doivent être évaluées pour une neurosyphilis, une syphilis oculaire ou une otosyphilis, et ce, en fonction de leur présentation clinique [Workowski *et al.*, 2021]. Ainsi, toute personne qui présente des symptômes oculaires et une sérologie syphilitique réactive doit subir un examen approfondi des nerfs crâniens, un examen à la lampe à fente oculaire et un examen ophtalmologique selon le guide des CDC. L'IUSTI recommande pour sa part une évaluation oculaire clinique chez les personnes atteintes de syphilis secondaire, latente précoce, latente tardive ou tertiaire, et précise que l'examen à la lampe à fente doit être effectué avant la ponction lombaire en cas de signes oculaires cliniques [Janier *et al.*, 2021]. En présence de symptômes et de signes de syphilis otique, un examen otologique est nécessaire selon le guide des CDC. Le diagnostic de neurosyphilis est, selon plusieurs auteurs, habituellement fondé sur une combinaison de résultats sérologiques et d'analyses réalisées sur le liquide céphalo-rachidien (numération cellulaire, quantification des protéines et test non tréponémique), en présence ou non de manifestations cliniques [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021].

Les parties prenantes consultées rappellent qu'un des objectifs de la démarche diagnostique est de discriminer les cas infectieux et les cas non infectieux afin de

déterminer le traitement approprié, en plus de rechercher les preuves de manifestations cliniques potentiellement sérieuses. Elles rappellent également que la syphilis a été surnommée « le grand imitateur », car sa présentation clinique est souvent confondue avec celle d'autres maladies, en particulier dans les phases secondaire et tertiaire de la maladie. Selon l'avis des cliniciens et experts consultés, l'évaluation du risque d'exposition, y compris les antécédents de syphilis, les résultats sérologiques et les traitements antérieurs, le cas échéant, fait partie de la démarche diagnostique courante. Ils mentionnent qu'en présence d'un résultat sérologique positif, l'examen minutieux des surfaces muqueuses accessibles pour la présence de lésions et la recherche de symptômes et signes de syphilis et de neurosyphilis font également partie de la démarche diagnostique courante. De plus, certains médecins consultés dans le cadre des travaux effectuent une auscultation cardiaque en présence d'une suspicion de syphilis latente tardive ou de syphilis tertiaire, mais précisent que la recherche d'un souffle n'est toutefois pas effectuée de façon systématique. Selon les cliniciens et experts consultés, un examen neurologique complet, qui peut prendre une heure à effectuer, semble excessif pour un guide de pratique qui s'adresse principalement à la première ligne. De plus, bien qu'un examen oculaire puisse être effectué par un médecin non spécialiste, dans la pratique, une référence en ophtalmologie est nécessaire afin de diagnostiquer, à l'aide notamment d'un examen à la lampe à fente, une atteinte oculaire comme l'uvéite ou la névrite. Questionnés sur l'otosyphilis, qui peut être causée par une atteinte du nerf crânien 8 et se manifester, entre autres, par des vertiges, des acouphènes ou une perte de l'audition, les médecins consultés précisent qu'elle peut être complexe à examiner en première ligne, à moins que la personne ne présente des symptômes auditifs. Ils précisent que ces atteintes sont rares et qu'elles s'inscrivent souvent dans un contexte plus large, bien qu'une personne atteinte de syphilis puisse présenter uniquement une atteinte auditive (un tel cas a par ailleurs été observé dans la pratique). Par ailleurs, le nerf crânien 8 n'est pas nécessairement le plus souvent atteint; d'autres nerfs peuvent être affectés, entraînant des symptômes méningés. L'otosyphilis est généralement diagnostiquée lors de l'examen neurologique complet. Pour soutenir les cliniciens moins expérimentés avec les différentes manifestations neurologiques de la syphilis en présence d'une sérologie réactive, un examen neurologique ciblé pourrait être effectué. Certains questionnaires sont par ailleurs publiés à cette fin, bien qu'ils ne soient pas validés. L'utilisation de ce type de questionnaire, sinon d'une liste ciblée des principales manifestations à vérifier (par exemple, pupilles, symétrie du visage, raideur de la nuque, forces de façon sommaire, paresthésie pour le *tabes dorsalis*), pourrait être plus rapide qu'un examen neurologique complet et permettrait d'identifier, le cas échéant, les différentes formes de neurosyphilis afin de déterminer la nécessité d'une référence en médecine spécialisée (neurologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, etc.). L'outil *Screening Questions for Neurosyphilis*, dont une adaptation se trouve à l'[annexe C](#) du présent rapport, est un exemple de questionnaire ciblé pour repérer une neurosyphilis, y compris la syphilis oculaire et l'otosyphilis⁵. Cet outil est par ailleurs utilisé par certains cliniciens consultés dans le cadre des travaux, qui rappellent toutefois l'importance du

⁵ Source : Public Health Seattle and King County, 21 janvier 2015.

jugement clinique lors de l'utilisation de tels outils, puisque les symptômes listés dans le questionnaire sont non spécifiques et ne justifient pas, lorsque considérés de façon isolée, une consultation en neurologie.

S'il est important de rechercher des manifestations neurologiques en cas de résultat sérologique réactif pour la syphilis, les cliniciens consultés rappellent qu'il est également pertinent de suspecter une neurosyphilis en présence de certains symptômes neurologiques, y compris notamment des troubles neurocognitifs, de l'ataxie sensitive, des anomalies pupillaires particulières, une méningite aseptique, etc. Puisque ces conditions peuvent parfois être réversibles, il est pertinent d'envisager un diagnostic de syphilis chez les personnes qui présentent ces manifestations. Toutefois, chez certaines personnes atteintes de syphilis latente tardive, une investigation supplémentaire n'est pas nécessaire en cas de troubles neurocognitifs (par exemple, il n'est pas nécessaire de demander une ponction lombaire pour un trouble neurocognitif d'origine vasculaire ou chez des personnes plus âgées). Enfin, les cliniciens consultés rappellent que l'accès à la ponction lombaire est parfois difficile au Québec.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le diagnostic de la syphilis repose à la fois sur l'histoire et le tableau clinique ainsi que sur les résultats des analyses sérologiques afin de déterminer le stade de l'infection. La démarche diagnostique devrait inclure :
 - une évaluation du risque d'exposition;
 - la recherche d'antécédents de syphilis et, le cas échéant, de résultats sérologiques et de traitements antérieurs;
 - un examen minutieux des surfaces muqueuses accessibles pour vérifier la présence de lésions;
 - la recherche de symptômes et signes de syphilis en présence d'un résultat sérologique positif, y compris :
 - une auscultation cardiaque en cas de suspicion de syphilis TARDIVE;
 - la recherche de manifestations neurologiques, y compris oculaires et auditives (repères à l'[annexe C](#) du présent rapport);
 - le cas échéant, une consultation en médecine spécialisée est requise.
- Le diagnostic de la neurosyphilis dépend d'une combinaison de résultats d'analyses réalisées sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (p. ex. augmentation du nombre de leucocytes ou des protéines du LCR, test non tréponémique [VDRL] réactif) en présence d'un résultat de test tréponémique positif dans le sang et de symptômes et signes neurologiques.

NOTE : La présentation clinique de la syphilis est souvent confondue avec celle d'autres maladies, y compris le VIH. Pour de l'information détaillée sur les manifestations cliniques et les diagnostics différentiels de la syphilis, consulter l'[annexe B](#) du présent rapport.

2.4.3 Analyses de laboratoire

Selon le stade de la maladie et le tableau clinique, des analyses diagnostiques peuvent être réalisées sur un échantillon de sang, de lésions ou de liquide céphalo-rachidien [ASPC, 2021]. Le diagnostic de syphilis, peu importe le stade, est habituellement établi par sérologie [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NZSHS, 2020b].

2.4.3.1 Sérologie

Les résultats sérologiques fournissent un diagnostic provisoire, mais essentiel, de la syphilis [Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021]. Ils doivent être interprétés conjointement avec une anamnèse sexuelle, un examen physique et de l'information récente sur les antécédents médicaux et les traitements antérieurs [WHO, 2021]. Un diagnostic provisoire de syphilis requiert l'utilisation de deux tests sérologiques : un test non tréponémique et un test tréponémique. Ces analyses sérologiques devraient toujours être réalisées, peu importe le stade soupçonné de la maladie [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. En effet, l'utilisation d'un seul type de test sérologique (non tréponémique ou tréponémique) est insuffisante pour le diagnostic et peut entraîner des résultats faussement négatifs chez les personnes testées lors d'une syphilis primaire et des résultats faussement positifs chez les personnes sans syphilis ou ayant déjà été traitées [Workowski *et al.*, 2021]. Selon le guide des CDC, pour la majorité des personnes infectées par le VIH, les tests sérologiques sont précis et fiables pour diagnostiquer la syphilis et évaluer la réponse au traitement [Workowski *et al.*, 2021].

Au Québec, dans un contexte de dépistage, ou en présence de symptômes ou de lésions, le *Guide québécois de dépistage des ITSS* recommande d'effectuer une sérologie et de procéder à un prélèvement veineux aux fins d'une analyse non tréponémique (RPR) ou d'une analyse tréponémique (EIA ou CIA), selon les tests offerts par les laboratoires [MSSS, 2019a].

2.4.3.1.1 Tests d'anticorps tréponémiques

Les tests tréponémiques (TT) détectent des anticorps qui sont spécifiques pour des antigènes de *T. pallidum* et sont employés notamment pour le dépistage, la confirmation d'un test tréponémique positif, la confirmation d'un test non tréponémique positif ou la détection d'infections aiguës très précoces [ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Selon le KCE, ces tests sont très spécifiques et, en général, ils deviennent réactifs dans les deux à six semaines après l'infection [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021]. Selon le guide de l'OMS, les TT peuvent devenir réactifs de façon plus précoce que les TNT [WHO, 2021]. Les anticorps tréponémiques demeurent positifs à vie, même après le traitement, et ce, dans 85 % des cas selon l'OMS [Birrell *et al.*, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Toutefois, de 15 à 25 % des personnes feront une séroréversion et les résultats sérologiques deviendront non réactifs après deux à trois ans, et ce, particulièrement chez les personnes traitées durant le stade primaire ou chez celles co-infectées par le VIH [ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Les tests tréponémiques n'indiquent donc pas nécessairement une infection active; ils doivent être combinés à un test non tréponémique afin de différencier une infection active d'une infection passée [NSW, 2021; KCE, 2019].

De plus, aucun des tests sérologiques tréponémiques ne permet de différencier la syphilis vénérienne des autres types de tréponématoses [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021]. Ces pathogènes sont morphologiquement et antigéniquement similaires et ne peuvent être

différenciés que par leur mode de transmission, l'épidémiologie, les manifestations cliniques et, plus récemment, par séquençage sur la base de différences génomiques mineures [Janier *et al.*, 2021]. Selon l'ASPC, les professionnels de la santé devraient donc envisager le pian, la pinta, le bégel et la maladie de Lyme dans le diagnostic différentiel lorsque le TNT ou le TT sont positifs. Bien qu'il existe une réactivité croisée entre les anticorps dirigés contre *T. pallidum* et d'autres tréponèmes (p. ex. *Borrelia burgdorferi*), l'utilisation séquentielle d'un TT et d'un TNT ainsi que d'un essai de confirmation (selon les algorithmes en vigueur) permet de diagnostiquer adéquatement la syphilis [Patriquin *et al.*, 2016].

Il existe plusieurs tests tréponémiques et les principaux listés dans les guides de pratique clinique sont les suivants :

- test d'agglutination passive de particules de *T. pallidum* [TP-PA; *T. pallidum particle agglutination*] (manuel);
- essai immunoenzymatique [EIA; *enzyme immunoassay*];
- épreuve immunoenzymatique sur bandelettes [*Line Immunoassay*] commercialisée par la compagnie Innogenetics NV [INNO-LIA™, si disponible];
- test d'absorption d'anticorps tréponémiques fluorescents [FTA-ABS; *fluorescent treponemal antibody absorption test*];
- technique d'immunoabsorption par enzyme liée [ELISA; *enzyme-linked immunosorbent assay*] tréponémique;
- dosage immunologique par chimioluminescence [CIA ou CLIA; *Chemiluminescence immunoassay*] [CMIA; *Chemiluminescence microparticle immunoassay*];
- immunodosage en flux multiplex [MFI; *Multiplex flow immunoassay*];
- test d'hémagglutination de *T. pallidum* [TPHA; *T. pallidum haemagglutination test*];
- épreuve de microhémagglutination pour les anticorps anti-*T. pallidum* [MHA-TP ou MHA-TPPA; *microhemagglutination assay for T. pallidum*];
- test d'immunobuvardage (*immunoblot test*) IgG ou IgM pour *T. pallidum*;
- épreuve d'immunocapture (BMJ);
- essais tréponémiques rapides.

Au Québec, les laboratoires utilisent surtout l'EIA, le TP-PA et l'INNO-LIA selon les besoins [INSPQ, 2019; INSPQ, 2016]. Pour plus d'information, voir également l'[annexe D](#) du présent rapport.

Les experts consultés dans le cadre des travaux confirment l'emploi du test tréponémique pour le dépistage de la syphilis et mentionnent que, bien que le résultat de cet essai puisse demeurer positif à vie, les cas de séroréversion sont nombreux dans la pratique. Toutefois, ils précisent qu'après une séroréversion qui perdure pendant plusieurs années (avec un dépistage fréquent), une réinfection devrait être considérée chez une personne qui présente de nouveau un résultat de TT positif. Selon l'avis de parties prenantes consultées, certaines études mentionnent que le TT peut devenir positif plus rapidement que le TNT, mais d'autres études disent l'inverse. La période fenêtre est par ailleurs variable selon les documents consultés et peut varier de quelques jours à quelques mois, avec une moyenne à quelques semaines [INSPQ, 2015]. Au Québec, l'INSPQ précise que la même période fenêtre s'applique, peu importe le type de test utilisé au laboratoire (tréponémique ou non tréponémique) [INSPQ, 2015].

2.4.3.1.2 Test d'anticorps non tréponémiques

Les tests non tréponémiques (TNT) détectent un mélange d'immunoglobulines de types G et M de façon qualitative (par floculation) ou de façon quantitative (par dilution du sérum [KCE, 2019]. Les anticorps réagissent contre la réagine, un antigène complexe composé de cardioline, de lécithine et de cholestérol, une substance similaire à celle générée en réponse aux dommages causés aux membranes cellulaires par les spirochètes [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021]. Ces tests sont très sensibles, sauf pendant les premières semaines de l'infection et pendant le stade tardif (syphilis tertiaire) [KCE, 2019]. Ils deviennent positifs quelques jours (3 à 15) à quelques semaines (4 à 6) après l'apparition d'un chancre [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; WHO, 2021; KCE, 2019]. Ainsi, les TNT peuvent être non réactifs lors d'une syphilis primaire précoce et peuvent également donner un résultat négatif en cas de syphilis tardive (stades de latence tardive et tertiaire), et ce, même sans traitement [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Ils sont toutefois réactifs presque sans exception dans la syphilis secondaire [Salazar et Cruz, 2022; WHO, 2021; NZSHS, 2020b].

Les anticorps non tréponémiques diminuent avec le temps et disparaissent généralement avec le traitement, et ce, après trois ans selon le KCE [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Selon l'OMS, la probabilité qu'un TNT devienne non réactif est plus élevée chez les individus traités pendant les stades primaire et secondaire de l'infection. Une séroréversion peut également se produire sans traitement, dans environ 25 % des cas de syphilis latente tardive, et par conséquent un RPR non réactif n'indique pas nécessairement une infection déjà traitée [NZSHS, 2020b]. De plus, si la syphilis est diagnostiquée au stade tardif, des titres de TNT peuvent demeurer faiblement positifs à vie, ce qui est connu sous le terme de cicatrice sérologique (de l'anglais *serofast*) [Salazar et Cruz, 2022; WHO, 2021; KCE, 2019].

Puisque les titres des anticorps obtenus par les TNT sont habituellement en corrélation avec l'activité de la maladie, ils peuvent notamment aider à établir le stade de l'infection, à surveiller la réponse au traitement, à détecter une réinfection, à différencier une

infection active d'une infection passée ou à détecter la neurosyphilis [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019].

Les principaux tests non tréponémiques sont les suivants :

- Réagine plasmatique rapide (RPR);
- Laboratoire de recherche sur les maladies vénériennes (VDRL). Le test VDRL nécessite une microscopie et n'est généralement utilisé que sur le liquide céphalo-rachidien, bien qu'il puisse également être utilisé sur le sérum (mais pas sur le plasma) [NSW, 2021];
- *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST), moins fréquemment cité.

Le test RPR est généralement le test de choix en raison de sa facilité d'utilisation et d'interprétation [Salazar et Cruz, 2022]. Le VDRL et le RPR sont des tests tout aussi valables l'un que l'autre; cependant, les résultats quantitatifs des deux tests ne peuvent pas être comparés directement l'un à l'autre, car les méthodes sont différentes et les titres du RPR sont souvent légèrement plus élevés que ceux du VDRL [Workowski *et al.*, 2021]. Ainsi, le même test non tréponémique doit être utilisé de manière séquentielle lors du suivi de la réponse au traitement [Salazar et Cruz, 2022].

Les résultats des TNT sont rapportés comme un titre, c'est-à-dire le dernier point d'une dilution en série (1 sur 2, 1 sur 4, 1 sur 8, 1 sur 16, 1 sur 32, etc.) qui représente la dilution la plus élevée donnant une réaction [NSW, 2021]. Les résultats sont rapportés à l'inverse de la plus haute dilution (c'est-à-dire 2, 4, 6, 8, etc.) et une dilution plus élevée indique une maladie plus active [NSW, 2021]. Une variation quadruple du titre, équivalente à une variation de deux dilutions (par exemple, de 1:16 à 1:4 ou de 1:8 à 1:32), signifie une différence cliniquement significative entre deux résultats de tests non tréponémiques [Salazar et Cruz, 2022; KCE, 2019].

Selon le guide du NSW, les résultats du TNT reposent sur les jugements subjectifs de l'opérateur qui lit le test et la reproductibilité du résultat varie en fonction de la compétence de l'opérateur ou de la préparation antigénique utilisée [NSW, 2021]. De plus, certains guides précisent que, pour une même personne, le même type d'essai sérologique (provenant préférentiellement du même fabricant) et effectué dans un même laboratoire devrait être employé pour éviter les variations dans les résultats séquentiels [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. De plus, la comparaison des résultats sur des échantillons en série doit idéalement être effectuée en parallèle et il est préférable d'éviter de faire des tests trop tôt après le traitement, car ils peuvent montrer une augmentation du TNT [NSW, 2021]. Pour plus de détails sur la fréquence des tests sérologiques et la réponse attendue au traitement, voir la section *Suivi* ([section 2.7](#)) du présent rapport.

Au Québec, le RPR et le VDRL sont les TNT les plus employés [INSPQ, 2019; INSPQ, 2016]. Pour plus d'information, voir également l'[annexe D](#) du présent rapport. Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, le résultat quantitatif du test non tréponémique (p. ex. RPR) permet effectivement de préciser le stade de l'infection, de suivre la réponse au traitement ou de détecter un nouvel épisode [MSSS, 2019a]. Les experts consultés

dans le cadre des travaux confirment l'emploi du TNT pour le dépistage, pour aider à préciser le stade de l'infection, pour surveiller la réponse au traitement ainsi que pour détecter les éventuelles réinfections. Ils confirment également que les résultats de la sérologie peuvent varier, pour une même personne, lorsque les échantillons sont analysés par des laboratoires distincts ou à l'aide d'essais sérologiques différents. Pour exclure la possibilité d'une réinfection ou d'un échec de traitement (et éviter une ponction lombaire inutile), lorsqu'il existe une incertitude quant au titre obtenu (p. ex. 1 :16 alors que le titre antérieur est de 1 :4), les parties prenantes consultées rappellent l'importance de déterminer si les deux échantillons ont été traités dans le même laboratoire et si le sérum antérieur a été testé en parallèle. Toutefois, elles mentionnent également que l'accès aux titres antérieurs est parfois complexe.

2.4.3.1.3 Algorithmes de sérodiagnostic de la syphilis

Au Canada, deux types d'algorithmes de dépistage sérologique sont utilisés, soit l'algorithme classique et l'algorithme à séquence inversée.

L'algorithme classique repose sur un TNT pour le dépistage dans le sérum, suivi d'un ou de deux TT sur les échantillons positifs pour confirmer le diagnostic de syphilis. Le sérum doit être dilué pour identifier le titre du TNT le plus élevé, et les résultats doivent être rapportés de manière quantitative [Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

L'algorithme à séquence inversée repose sur un TT pour le dépistage (parfois automatisé, généralement par EIA ou CIA) et un TNT quantitatif pour confirmer les échantillons positifs [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Cet algorithme de séquence inversée permet d'identifier les personnes ayant déjà été traitées pour la syphilis, celles dont la syphilis n'a pas été traitée ou a été traitée de manière incomplète, et celles dont les résultats sont faussement positifs, ce qui peut se produire avec une faible probabilité d'infection [Workowski *et al.*, 2021]. Selon certains guides, bien que l'EIA soit extrêmement sensible, il peut manquer de spécificité, ce qui entraîne une faible valeur prédictive positive dans les populations à faible prévalence [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Ainsi, un deuxième TT de confirmation peut être utilisé pour confirmer le diagnostic. Enfin, selon les CDC, des valeurs d'index quantitatives élevées ou un rapport signal/seuil élevé dans les TT EIA ou CIA sont en corrélation avec la positivité du TP-PA, ce qui pourrait éliminer la nécessité d'effectuer des tests de confirmation supplémentaires [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, la gamme des valeurs d'index varie entre les différents tests immunologiques tréponémiques et les valeurs qui correspondent à des niveaux élevés de réactivité avec les tests de confirmation peuvent différer selon le test immunologique.

Au Québec, les deux algorithmes sont disponibles et le choix de l'algorithme est déterminé localement par les laboratoires [INSPQ, 2019; 2016]. Une mise à jour de ces algorithmes est en cours au moment de l'écriture de ce rapport. Selon les experts consultés lors des travaux, les deux algorithmes sont aussi valables l'un que l'autre. De plus, puisque les résultats sont fournis avec une interprétation, l'algorithme employé est donc facilement déductif bien qu'il ne soit pas indiqué dans le répertoire des analyses ni dans le guide de prélèvement publié par les différents laboratoires.

INFORMATION RETENUE – ANALYSES DE LABORATOIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants concernant la sérologie de la syphilis ont été jugés pertinents :

Sérologie

- Les analyses sérologiques reposent sur la combinaison d'un test tréponémique (TT) et d'un test non tréponémique (TNT), effectués séquentiellement selon l'un ou l'autre des [algorithmes de détection](#) : classique (débuté par un TNT) ou inversé (débuté par un TT). Un [test de confirmation](#) est parfois nécessaire.
- Pour plus d'information, consulter l'[annexe D](#) du présent rapport.

2.4.3.1.4 Interprétation du sérodiagnostic de la syphilis

L'interprétation des résultats de la sérologie peut être complexe [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NZSHS, 2020b]. Pour cette raison, en cas de doute quant à l'interprétation des résultats, plusieurs guides suggèrent de contacter un collègue expérimenté.

Comme les tests initiaux ne permettent pas toujours de rejeter fermement et de manière concluante le diagnostic de syphilis, chez les personnes ayant un TT positif et un TNT négatif, plusieurs guides recommandent de répéter les deux tests après deux à quatre semaines si l'analyse a pu être effectuée avant la séroconversion (période d'incubation) [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon l'IUSTI, il s'agit d'une forte recommandation basée sur une faible qualité de preuve scientifique [Janier *et al.*, 2021].

L'OMS rappelle que, dans les zones à forte prévalence, un test sérologique réactif pour la syphilis peut refléter une infection antérieure, en particulier dans les populations à haut risque d'ITSS [WHO, 2021]. Afin d'éviter de traiter inutilement ou à répétition des personnes avec une infection antérieure, l'OMS précise également que les cicatrices sérologiques ont généralement des titres de TNT inférieurs à 1:8 [WHO, 2021]. La cicatrice sérologique est définie par l'IUSTI comme la persistance d'un titre d'anticorps de TNT faible, c'est-à-dire inférieur ou équivalent à 4 et persistant un à deux ans après le traitement de la syphilis précoce [Janier *et al.*, 2021].

Certains guides mentionnent les preuves en laboratoire d'infection syphilitique précoce, qui comprennent notamment une séroconversion documentée ou une augmentation soutenue d'au moins quatre fois (deux dilutions) des titres de TNT chez une personne précédemment traitée [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Les CDC précisent que les titres sérologiques des TNT sont généralement plus élevés au début de l'infection par la syphilis, mais rappellent que la syphilis latente précoce ne peut pas être diagnostiquée de manière fiable uniquement sur la base des titres sérologiques non tréponémiques [Workowski *et al.*, 2021].

Parmi les preuves en laboratoire de syphilis tardive, le guide du NSW mentionne notamment des résultats sérologiques positifs chez une personne sans sérologie antérieure positive et sans antécédent de traitement adéquat de la syphilis ou une augmentation de quatre fois du titre du TNT lorsque la sérologie antérieure a été effectuée il y a plus de deux ans [NSW, 2021].

Résultats sérologiques faussement négatifs

Comme mentionné précédemment, puisque les tests sérologiques tréponémiques et non tréponémiques ont une sensibilité inférieure à 100 % dans la syphilis primaire, la sérologie de la syphilis peut être négative même en présence d'un chancre [NSW, 2021; NZSHS, 2020b].

En raison du phénomène de prozone, qui se manifeste par un excès d'anticorps lors de l'utilisation de sérum non dilué, un TNT faussement négatif peut également se produire conjointement avec un TT positif, et ce, en particulier dans les cas de syphilis précoce [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Selon une recommandation forte de l'IUSTI appuyée par une preuve scientifique de qualité modérée, la dilution du sérum pour le TNT doit donc être effectuée dans chaque cas de TT positif (au moins 1:8 ou 1:16) [Janier *et al.*, 2021].

Résultats sérologiques faussement positifs

Les sérologies de dépistage de la syphilis peuvent produire des résultats faussement positifs dans certaines situations, notamment en présence de collagénose avec manifestations vasculaires, de la maladie de Lyme, d'une condition inhérente à l'analyse ou à la technique d'analyse, pendant une grossesse ou avec la consommation de drogues injectables [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]

De plus, des résultats faussement positifs du TT peuvent être observés occasionnellement en raison de maladies auto-immunes ou de la présence de tréponèmes commensaux [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Selon quelques guides, des résultats faussement positifs du TNT peuvent être associés à plusieurs conditions médicales et facteurs non liés à la syphilis, y compris d'autres infections (par exemple, le VIH), des maladies fébriles aiguës, des conditions auto-immunes (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique), l'utilisation de drogues injectables, différentes vaccinations, la grossesse et l'âge avancé [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. On estime qu'ils se produisent dans 0,2 à 0,8 % des tests (et même plus selon certaines études) [Janier *et al.*, 2021]. Ces faux positifs se situent généralement à des titres faibles, inférieurs à 1:8, ce qui appuie l'importance d'évaluer les TNT de façon quantitative [NSW, 2021; WHO, 2021].

Enfin, selon la US Food and Drug Administration (FDA), un avis de résultat faussement positif de TNT (RPR) a été émis en lien avec la vaccination pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [FDA, 2021].

Personnes co-infectées par le VIH

Selon les auteurs du guide publié par le BMJ, chez les personnes séropositives, bien que rares, des réponses sérologiques atypiques, avec des titres post-traitement plus élevés (c'est-à-dire un sérodiagnostic élevé) ou des titres fluctuants, peuvent être observées [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, selon le guide des CDC, l'interprétation des tests tréponémiques et non tréponémiques chez les personnes co-infectées par le VIH est la même que pour les personnes sans co-infection [Workowski *et al.*, 2021]. Lorsque les résultats cliniques sont évocateurs d'une syphilis, mais que les tests sérologiques ne réagissent pas ou que leur interprétation n'est pas claire, des examens additionnels peuvent être utiles pour le diagnostic (par exemple, la biopsie d'une lésion, l'examen microscopique sur fond noir ou un TAAN sur du matériel de la lésion) [Workowski *et al.*, 2021].

Éléments contextuels et perspectives recueillis à partir de consultations

Comme mentionné précédemment, au Québec, l'INSPQ a produit différents documents en lien avec les tests sérologiques à effectuer en cas de syphilis [INSPQ, 2019; 2016; 2015]. Ces documents détaillent notamment les algorithmes employés par les laboratoires, les tests de confirmation effectués selon les résultats obtenus et une grille détaillée d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis, dont une version simplifiée est disponible à l'[annexe D](#) du présent rapport ([tableau D-1](#)) [INSPQ, 2016]. En accord avec les guides de pratique clinique, les experts consultés dans le cadre des travaux confirment que l'interprétation des tests sérologiques peut parfois être complexe et rappellent qu'en cas de doute, il est important de discuter avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste.

Les professionnels consultés dans le cadre des travaux mentionnent, en plus des éléments listés ci-dessus, que l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse est une cause importante de résultats sérologiques faussement positifs rencontrés dans la pratique pour les deux types de tests, bien que plus fréquemment avec le TT. Ils rapportent par ailleurs l'observation d'un cas pour lequel les résultats du RPR, de l'EIA et du TP-PA étaient faussement positifs pendant l'administration d'immunoglobulines, pour séroréverser après le traitement. Toutefois, aucun des experts consultés n'a observé de résultat faussement positif en lien avec la vaccination contre la COVID-19.

INFORMATION RETENUE – INTERPRÉTATION DU SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants concernant l'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis ont été jugés pertinents :

Grille simplifiée d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis

- Voir l'[annexe D](#) du présent rapport

Démarche en cas d'antécédent connu d'infection syphilitique

- Seul le TNT sera effectué de façon qualitative et, s'il est réactif, de façon quantitative dans les situations suivantes :
 - test de confirmation documenté dans le passé;
 - TT positif dans le passé et ancien résultat de TNT réactif permettant de confirmer l'infection sans analyse supplémentaire (généralement supérieur à 1:4).

Les résultats de la sérologie peuvent être variables

- Les résultats quantitatifs des tests non tréponémiques peuvent varier, pour une même personne, lorsque les échantillons sont analysés par des laboratoires distincts ou à l'aide d'essais différents.

Les résultats de la sérologie peuvent être faussement négatifs

- L'effet prozone est un phénomène *in vitro* s'appliquant au TNT, par lequel un spécimen ayant une haute concentration d'anticorps donne un résultat faussement négatif lorsque le sérum utilisé n'est pas dilué.
- Les résultats du TT et du TNT peuvent être faussement négatifs pendant la période fenêtrée (jusqu'à 3 mois).
- Le TNT peut également être non réactif en cas de syphilis TARDIVE.

Les résultats de la sérologie peuvent être faussement positifs

- Les causes possibles d'un résultat faussement positif (TT ou TNT) incluent diverses conditions médicales, y compris :
 - des maladies fébriles aiguës;
 - des conditions auto-immunes;
 - des vaccinations;
 - la grossesse;
 - l'utilisation de drogues injectables;
 - l'administration d'immunoglobulines intraveineuses;
 - d'autres infections (p. ex. tréponématoses non syphilitiques, leptospirose).

2.4.3.2 Épreuves directes

Les examens au fond noir et les tests moléculaires qui permettent de détecter *T. pallidum* directement à partir de l'exsudat des lésions ou des tissus sont des méthodes efficaces pour diagnostiquer la syphilis précoce et la syphilis congénitale [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'utilisation de ces méthodes doit être envisagée notamment lorsque les résultats cliniques indiquent une syphilis primaire, secondaire ou latente, mais que les tests sérologiques ne sont pas réactifs ou que leur interprétation n'est pas claire [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Les épreuves directes incluent par exemple la biopsie d'une lésion, l'examen en champ sombre (microscopie à fond noir), les épreuves d'immunofluorescence directe et le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sur du matériel de la lésion. Dans le guide de l'ASPC, il est indiqué de communiquer avec le laboratoire afin de connaître quel type d'épreuves directes y sont effectuées pour le dépistage de la syphilis à partir de lésions suspectes (p. ex. chancres, condylomes plats) [ASPC, 2021].

La microscopie à fond noir peut détecter la morphologie et le mouvement caractéristiques des spirochètes de *T. pallidum* dans les lésions génitales d'une syphilis précoce [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Très peu de laboratoires offrent encore la microscopie à fond noir au Canada selon l'ASPC et cet essai est jugé obsolète par le KCE [ASPC, 2021; 2020; KCE, 2019]. Au Québec, cette analyse n'est plus offerte.

L'épreuve d'immunofluorescence directe peut également détecter *T. pallidum* (détection antigénique directe) dans les lésions génitales, mais n'est pas fiable pour les lésions buccales ou rectales, car ces dernières peuvent avoir une réaction croisée avec des spécimens de tréponèmes non pathogènes [ASPC, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Cette épreuve est presque obsolète de nos jours en raison de l'absence de source fiable d'anticorps à fluorescence directe dirigés contre *T. pallidum* [ASPC, 2020].

Les TAAN, qui sont évoqués dans plusieurs guides de pratique clinique, sont très sensibles et spécifiques [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021]. Ils peuvent servir à détecter le matériel génétique de *T. pallidum* dans les lésions muqueuses et cutanées en cas de soupçon d'une syphilis primaire ou secondaire [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Le TAAN peut également être une option pour l'analyse de lésions orales et rectales selon l'ASPC, pour détecter du matériel génétique à partir du sang selon le KCE ou du liquide céphalo-rachidien selon les guides du KCE et du NSW. Ce test peut aussi être effectué sur des échantillons de placenta (y compris des tissus inclus en paraffine) et des fluides oculaires [NSW, 2021]. Cependant, aucun TAAN homologué par Santé Canada n'est disponible sur le marché canadien pour détecter la syphilis, alors de nombreux laboratoires ont mis au point leurs propres tests internes ou adopté des méthodes décrites dans des revues spécialisées [ASPC, 2020].

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, en présence de symptômes ou de lésions, il est possible d'analyser un prélèvement d'une lésion cutanée ou d'une lésion des muqueuses par microscopie à fond noir, bien qu'au Québec, peu de laboratoires

offrent cette analyse [MSSS, 2019a]. Selon les experts consultés lors des travaux, il pourrait y avoir encore quelques laboratoires qui offrent la microscopie à fond noir, mais il s'agit d'un essai non validé pour lequel il n'existe pas de critères de qualité. De plus, le délai requis entre l'obtention de l'échantillon et l'analyse étant très court, ce test demeure très peu offert. Selon l'Institut national de santé publique (INSPQ), la microscopie à fond noir n'est plus disponible au Québec, tout comme l'immunofluorescence directe. Toutefois, le TAAN est accessible et transite par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) pour être acheminé au Laboratoire national de microbiologie (LNM). Les experts consultés rappellent que le diagnostic de chancre syphilitique est essentiellement clinique, puisque la sérologie peut être négative lors de la présentation initiale avec un chancre (20 à 30 % de faux négatifs), mais que, dans certaines conditions (par exemple une lésion atypique), le TAAN peut être envisagé. Ce test peut notamment être effectué sur le placenta. Bien qu'il ne soit pas toujours possible d'attendre le résultat du TAAN avant de décider du traitement chez le nouveau-né, le résultat peut également servir à la classification nosologique de la syphilis congénitale auprès de la Santé publique. Le TAAN n'est donc pas employé de façon routinière, mais peut être utile en cas de présentation atypique, de syphilis congénitale ou en cas de doute quant au diagnostic. De l'avis des parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, le TAAN devrait néanmoins être demandé conjointement avec un médecin spécialiste.

INFORMATION RETENUE – ANALYSES DE LABORATOIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le message clé suivant concernant la microscopie a été jugé pertinent :

Épreuves directes

- La microscopie à fond noir n'est plus disponible au Québec.

RECOMMANDATION CLINIQUE – ANALYSES DE LABORATOIRE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée :

- Bien que le diagnostic de chancre syphilitique soit essentiellement clinique, dans certaines conditions (p. ex. sérologie négative lors de la présentation initiale en raison de la période fenêtre, lésion atypique), un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pourrait être envisagé, en collaboration avec un spécialiste ou un collègue expérimenté. En cas de suspicion de syphilis congénitale, un TAAN peut aussi être employé sur le placenta, selon le jugement clinique de l'équipe multidisciplinaire. Les échantillons à analyser par TAAN seront acheminés au LSPQ par l'équipe du laboratoire.

2.4.3.3 Examen du liquide céphalo-rachidien

En présence de symptômes et signes neurologiques, certains tests de laboratoire peuvent appuyer le diagnostic de neurosyphilis, y compris une combinaison d'analyses réalisées sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (p. ex. dénombrement des cellules et des protéines, test non tréponémique (VDRL ou FTA-ABS)) effectuées de concert avec des analyses sérologiques [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon Birrell et ses collaborateurs, les examens complémentaires comprennent également la neuro-imagerie [Birrell *et al.*, 2022]. Les tests non tréponémiques qui sont le plus couramment cités pour l'analyse du LCR sont le VDRL (hautement spécifique, mais peu sensible) et le FTA-ABS (hautement sensible, mais moins spécifique pour la neurosyphilis que le VDRL) [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Plusieurs guides précisent qu'une neurosyphilis est très improbable en cas de résultat négatif du FTA-ABS sur le LCR, en particulier en présence de symptômes et signes neurologiques non spécifiques [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon certains guides, on dispose de moins de données concernant le TP-PA du LCR, mais la sensibilité et la spécificité semblent similaires à celles du FTA-ABS [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

2.4.3.3.1 Indications de ponction lombaire

Parmi les guides retenus pour les travaux, les indications de ponction lombaire sont variables d'un document à l'autre. Birrell et ses collaborateurs précisent que la ponction lombaire est requise pour confirmer le diagnostic de neurosyphilis, mais selon l'IUSTI, la réalisation d'un examen du LCR est controversée, car une thérapie intraveineuse à la pénicilline sera de toute façon amorcée [Birrell *et al.*, 2022; Janier *et al.*, 2021]. L'examen du LCR peut toutefois être utile pour exclure d'autres pathologies [Janier *et al.*, 2021]. Toujours selon l'IUSTI, l'évaluation du LCR n'est pas indiquée en cas de syphilis précoce (que la personne soit séropositive ou négative), sauf en présence de symptômes neurologiques, oculaires ou auriculaires (forte recommandation, qualité de preuve élevée). En effet, les anomalies de laboratoire du LCR sont courantes chez les personnes atteintes de syphilis précoce et leur signification médicale est inconnue en l'absence de symptômes ou de signes neurologiques, selon le guide des CDC. Ainsi, les CDC rappellent que l'absence de preuve ne permet pas de justifier une variation de la démarche diagnostique et du traitement recommandés pour la syphilis chez les personnes sans signes neurologiques cliniques, sauf pour la syphilis tertiaire [Workowski *et al.*, 2021]. De plus, l'ASPC ne recommande pas l'examen du LCR en cas de syphilis latente tardive, sauf si d'autres critères relatifs à cet examen sont présents [ASPC, 2021].

Selon les CDC, chez les personnes qui présentent des symptômes oculaires isolés (c'est-à-dire sans dysfonctionnement des nerfs crâniens ou autres anomalies neurologiques), des anomalies oculaires confirmées à l'examen et une sérologie syphilitique réactive, un examen du LCR est inutile avant le traitement [Workowski *et al.*, 2021]. De plus, chez les personnes qui présentent des anomalies auditives isolées et une sérologie syphilitique réactive, les CDC précisent que l'évaluation du LCR est probablement normale, n'aide pas à la gestion clinique et n'est donc pas recommandée.

Les principales indications pour effectuer un examen du LCR chez toutes les personnes (y compris celles séropositives pour le VIH) chez qui une syphilis est soupçonnée ou confirmée comprennent notamment :

- la présence de signes cliniques d'atteinte neurologique, oculaire et auditive, quel que soit le stade de la maladie [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'IUSTI, il s'agit d'une recommandation forte basée sur une faible qualité de preuve scientifique;
- le dysfonctionnement des nerfs crâniens, pour lequel une évaluation du LCR est nécessaire [Workowski *et al.*, 2021]. L'évaluation du LCR n'est toutefois pas toujours nécessaire chez les personnes atteintes de syphilis oculaire, s'il n'y a pas de signes de dysfonctionnement des nerfs crâniens 2, 3, 4, 5 et 6 ou d'autres signes de maladie neurologique [Workowski *et al.*, 2021];
- la présence de symptômes oculaires et d'une sérologie de syphilis réactive, mais sans anomalies oculaires ou ni dysfonctionnement des nerfs crâniens à l'examen, dans quel cas une analyse du LCR peut être utile [Workowski *et al.*, 2021];
- une syphilis tertiaire (cardiovasculaire, gomme syphilitique) [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'IUSTI, il s'agit d'une recommandation forte appuyée par une qualité de preuve scientifique très faible;
- une impossibilité d'obtenir une réponse sérologique adéquate au traitement [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021] (ASPC). Chez les personnes qui présentent des titres élevés persistants de TNT (c'est-à-dire supérieurs ou équivalents à 1:8), une évaluation du LCR devrait être envisagée dans le but de détecter une neurosyphilis asymptomatique, bien qu'il n'y ait pas de preuves solides pour cette recommandation (faible recommandation, qualité de preuve très faible) [Janier *et al.*, 2021];
- une syphilis congénitale [ASPC, 2021].

Certains guides mentionnent également le recours à la ponction lombaire chez les personnes asymptomatiques. Selon l'IUSTI, la définition de la neurosyphilis asymptomatique est extrêmement difficile et controversée, mais repose, dans la plupart des cas, sur une combinaison de tests de laboratoire effectués sur le LCR (protéines, cellules, TT du LCR et TNT du LCR), bien qu'il n'existe aucune définition consensuelle [Janier *et al.*, 2021]. Bien que les taux de pénicilline dans le LCR après l'injection de benzathine pénicilline G (BPG) soient fréquemment inférieurs au taux réputé tréponémicide de la pénicilline, la progression d'une neurosyphilis asymptomatique vers une neurosyphilis symptomatique est extraordinairement rare (même chez les personnes séropositives) [Janier *et al.*, 2021]. La ponction lombaire n'est donc pas recommandée par l'IUSTI (recommandation forte, très faible qualité de preuve) chez la grande majorité des personnes asymptomatiques en raison notamment du risque inhérent à l'examen [Janier *et al.*, 2021]. Pour exclure une neurosyphilis asymptomatique, bien que des preuves solides fassent défaut, certains experts recommandent toujours l'évaluation du

LCR chez les personnes asymptomatiques (faible recommandation, très faible qualité de preuve selon l'IUSTI), y compris dans les situations suivantes :

- chez les personnes séropositives pour le VIH qui présentent une syphilis infectieuse, de durée indéterminée ou tardive, et dont le compte des cellules CD4 est inférieur ou équivalent à 350/microlitre ou lorsque le titre du TNT sérique est supérieur à 1:32 [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021];
- chez les personnes qui présentent un échec sérologique ou une cicatrice sérologique [Janier *et al.*, 2021];
- chez les personnes qui reçoivent un traitement alternatif (par exemple des tétracyclines comme la doxycycline) pour une syphilis tardive [Janier *et al.*, 2021].

Le *Guide québécois de dépistage des ITSS* recommande, lorsque cela est indiqué, d'analyser un prélèvement de liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire [MSSS, 2019a]. Pour de l'information additionnelle sur les tests diagnostiques, le *Guide des services – Détection de la neurosyphilis*⁶, produit par le Laboratoire de santé publique du Québec, peut également être consulté.

Selon les experts consultés dans le cadre des travaux, la ponction lombaire est indiquée en cas de suspicion de neurosyphilis, en l'absence de réponse sérologique appropriée après un traitement lorsque la réinfection n'est pas envisagée, en cas de syphilis tertiaire, de syphilis congénitale, de syphilis latente indéterminée en présence d'un trouble neurocognitif ainsi que pour effectuer le contrôle post-traitement d'une neurosyphilis. Ils précisent par ailleurs que le dysfonctionnement des nerfs crâniens, qui peut survenir de façon précoce et être en lien avec la syphilis, est compris dans les signes cliniques d'atteintes neurologiques, bien qu'il puisse également être observé de façon isolée. Ils mentionnent également que l'atteinte méningée, l'ataxie et l'atteinte sensitive des membres inférieurs constituent des exemples d'atteintes neurologiques associées à une syphilis tertiaire et pour lesquelles une ponction lombaire est requise. Toutefois, pour éviter que la ponction lombaire ne soit demandée inutilement (p. ex. dans le cas d'une personne atteinte de la maladie de Parkinson), ils précisent que celle-ci est requise uniquement lorsque les signes d'atteintes neurologiques sont attribuables à l'infection syphilitique et, en ce sens, ils rappellent que la signification clinique de la présence d'anomalies du liquide céphalo-rachidien, en l'absence de symptômes ou signes neurologiques, n'est pas connue. Pour établir le diagnostic de la syphilis oculaire, les experts consultés rappellent la nécessité de recourir à un examen avec la lampe à fente effectué par un ophtalmologiste et ils précisent que le diagnostic de la syphilis otique peut être établi en l'absence de ponction lombaire, comme préconisé dans le guide des CDC. Ils décrivent par ailleurs l'observation d'un résultat normal de ponction lombaire obtenu chez une personne qui présentait une atteinte d'un nerf crânien, avec des vertiges et une perte d'audition, et pour laquelle une consultation en oto-rhino-laryngologie et en neurologie a permis de confirmer un diagnostic de syphilis otique

⁶ Disponible sur le site de l'INSPQ (LSPQ) : <https://www.inspq.qc.ca/lspq/repertoire-des-analyses/vdrl-syphilis-sur-lcr>.

(sérologie 1:128 et éruption cutanée). Ils précisent néanmoins que le nombre de cas de syphilis otique est très faible. De l'avis des experts consultés, les situations pour lesquelles la ponction lombaire n'est pas nécessaire, c'est-à-dire en présence d'anomalies oculaires ou auditives confirmées à l'examen, sans dysfonctionnement des nerfs crâniens ou autres anomalies neurologiques, ont fait l'objet d'un changement récent des pratiques. Enfin, les experts consultés rappellent que, lorsqu'une ponction lombaire est requise, le traitement peut être amorcé avant l'obtention du résultat si une sérologie positive pour la syphilis a été obtenue.

2.4.3.3.2 Preuve en laboratoire d'une neurosyphilis

Selon les guides publiés par les CDC et par Birrell et ses collaborateurs, en présence de symptômes ou de signes neurologiques combinés à des résultats sérologiques réactifs, un TNT réactif effectué sur le LCR est considéré comme un diagnostic de neurosyphilis [Birrell *et al.*, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. La neurosyphilis devrait également être envisagée en présence de signes cliniques de neurosyphilis, de résultats sérologiques réactifs, d'une pléiocytose dans le LCR, d'une quantité élevée de protéines dans le LCR ou d'un TT ou d'un TNT réactif dans le LCR [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. La pléiocytose est définie comme une numération leucocytaire dans le LCR supérieure à 5×10^6 /litre selon Birrell et ses collaborateurs et supérieure à 10×10^6 /litre selon le guide publié par le BMJ [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022]. Le seuil de protéines dans le LCR requis pour envisager une neurosyphilis doit être supérieur à 0,6 gramme par litre selon Birrell et ses collaborateurs, ou supérieur à 0,5 gramme par litre selon le guide publié par le BMJ [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022]. Enfin, selon Birrell et ses collaborateurs, la neurosyphilis est probable en présence d'un TT réactif dans le LCR (FTA-ABS ou TPPA) et, selon les auteurs du guide publié par le BMJ, une atteinte neurologique est peu probable lorsque les titres de TPHA ou TPPA dans le LCR sont inférieurs à 1:320 [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022].

2.4.3.3.3 Personnes co-infectées par le VIH

Chez les personnes co-infectées par le VIH, l'examen du LCR devrait être réservé à celles qui présentent un examen neurologique anormal [Workowski *et al.*, 2021]. En effet, selon certains guides, les anomalies du LCR (p. ex. taux élevé de leucocytes [supérieur à 5 leucocytes/mm³] et de protéines) sont fréquentes chez les personnes séropositives pour le VIH, même en l'absence d'une syphilis, et on ignore si ces observations sont significatives en l'absence de symptômes neurologiques [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'infection par le VIH peut provoquer une pléiocytose dans le LCR; cependant, une numération leucocytaire dans le LCR supérieure à 20×10^6 /litre dans un contexte de sérologie syphilitique positive est plus probablement due à une neurosyphilis [Birrell *et al.*, 2022]. Ainsi, l'utilisation d'un seuil plus élevé (supérieur à 20 leucocytes/mm³) pourrait améliorer la spécificité du diagnostic de la neurosyphilis dans cette population [Workowski *et al.*, 2021]. Bien que certaines études aient révélé des anomalies du LCR chez des personnes dont le nombre de cellules CD4 est inférieur ou équivalent à 350 cellules/microlitre et la dilution VDRL/RPR est supérieure ou équivalente à 1:32,

l'examen du LCR n'a pas été associé à une meilleure issue lorsque les résultats de l'évaluation neurologique étaient normaux [ASPC, 2021].

RECOMMANDATION CLINIQUE – ANALYSES DE LABORATOIRE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Ponction lombaire pour le diagnostic de la neurosyphilis

- La ponction lombaire pourrait être envisagée dans les situations suivantes :
 - présence de symptômes ou signes cliniques d'atteinte neurologique potentiellement attribuables à l'infection (voir l'[annexe B](#) du présent rapport);
 - syphilis TERTIAIRE;
 - réponse sérologique inadéquate après le traitement;
 - suspicion de syphilis CONGÉNITALE.
- La ponction lombaire n'est pas requise dans les situations suivantes :
 - anomalies oculaires ou auditives confirmées à l'examen, SANS dysfonctionnement des nerfs crâniens ou autres anomalies neurologiques.

2.5 Antibiothérapie

2.5.1 Indications de traitement

Parmi les documents retenus pour les travaux, 14 abordent l'antibiothérapie requise pour le traitement de la syphilis, y compris les diverses indications pour amorcer un traitement pharmacologique. Selon le guide du KCE, les indications de traitement incluent notamment une syphilis active ou encore un test sérologique positif combiné à de l'information clinique (faible recommandation basée sur un très faible niveau de preuve) [KCE, 2019].

Dans les milieux où les capacités de laboratoire sont limitées, l'OMS recommande une approche syndromique pour le traitement la syphilis (recommandation forte, preuve de certitude modérée) [WHO, 2021]. Chez les personnes qui présentent une suspicion d'infection précoce (une éruption cutanée ou la présence d'un chancre en l'absence de vésicules cliniquement manifestes), certains guides recommandent également l'administration d'un traitement pour la syphilis selon l'approche syndromique (dans tous les cas, avant l'obtention des résultats de laboratoire) et l'IUSTI précise que cette recommandation est un garde-fou important dans de nombreux contextes où le suivi est

sous-optimal (faible recommandation, faible niveau de preuve scientifique selon l'IUSTI) [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. Les auteurs du guide publié par le BMJ rappellent toutefois que les avantages du traitement empirique (traitement rapide) et les risques (traitement potentiellement inutile) doivent être discutés avec la personne [Salazar et Cruz, 2022]. Le guide du NSW recommande pour sa part de traiter, au moment de la consultation, les personnes qui présentent des symptômes compatibles avec la syphilis infectieuse [NSW, 2021].

Dans les milieux où les tests de laboratoire sont disponibles, l'OMS recommande que le traitement pour la syphilis soit basé sur des tests moléculaires effectués à partir d'une lésion et dont la qualité est assurée. Pour les personnes diagnostiquées par sérologie, le traitement devrait être amorcé dès que possible, idéalement dans les deux jours suivant le diagnostic [NSW, 2021]. Lorsque les tests initiaux ne permettent pas de rejeter fermement et de manière concluante le diagnostic de syphilis et qu'un nouveau test sérologique est nécessaire, certains guides mentionnent qu'il est dangereux de retarder le traitement, et ce, particulièrement chez les personnes peu susceptibles de revenir pour un suivi et des examens approfondis [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021]. De façon similaire, selon l'ASPC, un traitement épidémiologique d'un cas de syphilis infectieuse peut être approprié si la personne est susceptible d'être en période d'incubation [ASPC, 2021].

Selon l'IUSTI, une personne avec un test sérologique tréponémique positif doit être examinée et traitée comme pour la syphilis par mesure de précaution, à moins qu'un traitement antérieur adéquat pour la syphilis ne soit documenté (recommandation forte, qualité de preuve scientifique très faible) [Janier *et al.*, 2021]. De façon plus détaillée, selon le guide des CDC, en présence d'un TT positif, d'un TNT négatif et d'un second TT positif, les personnes ayant des antécédents de traitement antérieur ne requièrent aucune prise en charge, sauf si les antécédents sexuels indiquent une réexposition [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, les personnes sans antécédents de traitement doivent être traitées comme pour une syphilis de durée inconnue ou une syphilis latente tardive selon les CDC, à moins que les antécédents médicaux ou les résultats d'un examen physique n'indiquent une infection récente [Workowski *et al.*, 2021]. En présence d'un TT positif, d'un TNT négatif et d'un second TT négatif, lorsque le risque épidémiologique et la probabilité clinique de syphilis sont faibles, une évaluation ou un traitement supplémentaire n'est pas indiqué selon les CDC [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, lorsque les résultats des tests sérologiques ne correspondent pas aux résultats cliniques, et que ces derniers indiquent une syphilis primaire, secondaire ou latente, un traitement présomptif est recommandé par les CDC, et ce, chez les personnes qui présentent des facteurs de risque de syphilis [Workowski *et al.*, 2021].

Selon les auteurs du guide publié par le BMJ, les contacts sexuels des personnes atteintes de syphilis confirmée doivent être dépistés et se voir proposer un traitement présomptif si le suivi risque d'être problématique [Salazar et Cruz, 2022]. Selon le KCE, le traitement immédiat des partenaires (en particulier celui des partenaires enceintes) devrait être considéré sur une base épidémiologique [KCE, 2019]. Pour plus de détails

sur le traitement des partenaires, voir la section *Intervention auprès des partenaires* ([section 2.6.4](#)) du présent rapport.

2.5.2 Principes de traitement

La pénicilline G en administration parentérale est le traitement de premier choix pour tous les stades de la syphilis, y compris chez la femme enceinte [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. La préparation utilisée (c'est-à-dire benzathine, procaïne aqueuse ou cristalline aqueuse), la posologie et la durée du traitement dépendent du stade et des manifestations cliniques de la maladie [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Pour un traitement adéquat de la syphilis infectieuse, la benzathine pénicilline G à action prolongée est requise afin d'atteindre un taux sérique détectable de pénicilline pendant deux à quatre semaines chez les adultes autres que les personnes enceintes [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021]. Toutefois, pour guérir les infections de longue durée (syphilis latente tardive ou tertiaire), un cycle de traitement plus long est nécessaire [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon le guide des CDC, les bactéries pourraient théoriquement se diviser plus lentement lors des stades de latence tardive et de syphilis tertiaire, bien que la validité de ce raisonnement n'ait pas été évaluée [Workowski *et al.*, 2021].

Certains guides mentionnent que l'azithromycine pourrait être efficace dans certaines situations pour traiter la syphilis. Toutefois, en raison des mutations chromosomiales de *T. pallidum*, associées avec la résistance de l'azithromycine et d'autres macrolides, ainsi que des échecs de traitement documentés dans plusieurs régions géographiques des États-Unis, l'azithromycine ne devrait pas être employée comme traitement de la syphilis [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Bien que les stéroïdes systémiques soient fréquemment utilisés comme traitement d'appoint pour l'otosyphilis et la syphilis oculaire, il n'a pas été prouvé que ces médicaments sont bénéfiques [Workowski *et al.*, 2021].

Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux confirment que la pénicilline G, administrée par voie parentérale, représente le traitement de premier choix pour toutes les formes de syphilis et précisent que l'azithromycine n'est pas employée dans la pratique au Québec pour traiter la syphilis. Ils confirment également que l'administration d'un traitement antibiotique est effectuée sur la base des résultats cliniques et sérologiques, combinés à l'histoire médicale.

INFORMATION RETENUE – PRINCIPES DE TRAITEMENT

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le message clé suivant a été jugé pertinent pour soutenir la pratique :

Généralités

- **La pénicilline G en administration parentérale est le traitement de premier choix pour tous les stades de la syphilis.**

2.5.3 Syphilis précoce (primaire, secondaire ou latente précoce)

2.5.3.1 Traitement de première intention

Dans la majorité des documents retenus, la pénicilline G benzathine, administrée par voie intramusculaire à raison d'une dose unique de 2,4 millions d'unités (1,8 gramme), est recommandée comme traitement de première intention pour la syphilis précoce [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Gauzit *et al.*, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. L'usage de la pénicilline G benzathine est une recommandation forte selon les guides du KCE et de l'IUSTI, basée sur un niveau de preuve scientifique faible selon le KCE, modéré selon l'IUSTI et élevé selon l'ASPC. Selon certains guides, l'administration de deux injections de 1,2 million d'unités (une dans chaque fessier) est préférable [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021]. La monographie spécifique pour sa part d'effectuer les injections dans le quadrant supérieur externe de la fesse (dorso-fessier) ou dans le muscle fessier antérieur et précise de varier les points d'injection lorsque les doses sont répétées [Pfizer Canada SRI, 2020].

Selon les cliniciens et experts consultés lors des travaux, la pénicilline G benzathine représente, comme décrit dans les documents retenus, le traitement de première intention pour la syphilis précoce.

2.5.3.2 Options alternatives de traitement

Selon le guide des CDC, les données qui appuient l'usage d'antibiotiques autres que la pénicilline pour traiter la syphilis primaire et secondaire sont limitées [Workowski *et al.*, 2021].

L'usage de la doxycycline est recommandé comme option alternative de traitement de la syphilis précoce dans neuf des documents retenus lors des travaux, et ce, à raison de 100 mg deux fois par jour administrés par voie orale pendant 14 jours [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Gauzit *et al.*, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Il s'agit d'une recommandation forte selon les guides du KCE et de l'IUSTI, basée sur un niveau de preuve jugé faible par l'IUSTI ou très faible par le KCE, mais modéré par l'ASPC. L'ASPC rappelle toutefois que, puisque les données sur l'efficacité à l'appui de la doxycycline sont limitées, cet agent ne devrait être administré que dans des circonstances

exceptionnelles [ASPC, 2021]. Le guide de l'IUSTI mentionne que la doxycycline est employée notamment en cas de troubles de la coagulation et précise qu'elle peut être administrée à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 200 mg une fois par jour [Janier *et al.*, 2021]. Selon le guide des CDC, la doxycycline et la tétracycline ont été employées pendant des années et peuvent être efficaces pour traiter la syphilis, mais l'adhésion au traitement est susceptible d'être meilleure avec la doxycycline en raison des effets indésirables gastro-intestinaux et des dosages plus fréquents qu'engendre la tétracycline [Workowski *et al.*, 2021]. Bien que l'usage de la tétracycline, à raison de 500 mg administrés 4 fois par jour pendant 14 jours, soit recommandé par le guide des CDC, c'est le seul document qui évoque cette option de traitement.

Après la doxycycline, la ceftriaxone est l'antibiotique le plus communément mentionné dans les guides de pratique clinique retenus comme option alternative de traitement de la syphilis précoce [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Son administration est recommandée par quatre guides, et ce, par voie intraveineuse ou intramusculaire, à raison de 1 gramme une fois par jour pendant 10 jours. Il s'agit d'une recommandation forte basée sur une faible qualité de preuve scientifique selon l'IUSTI et un niveau de preuve modéré selon l'ASPC. L'usage de la ceftriaxone, qui devrait être réservé pour des circonstances exceptionnelles et lorsqu'un suivi étroit est assuré selon le guide de l'ASPC, est recommandé en cas de troubles de la coagulation par le guide de l'IUSTI [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Le guide des CDC mentionne que, selon des études cliniques limitées ainsi que des preuves biologiques et pharmacologiques, la ceftriaxone est efficace pour le traitement de la syphilis primaire et secondaire, mais précise toutefois que la dose et la durée de traitement n'ont pas été définies [Workowski *et al.*, 2021]. De façon similaire, le guide du NSW, qui ne fournit pas de détails quant au régime posologique à employer, mentionne néanmoins que la ceftriaxone pourrait être une option alternative à la pénicilline G benzathine, bien que son efficacité ne soit pas formellement prouvée [NSW, 2021].

Parmi les autres options de traitement mentionnées dans les guides de pratique clinique, on trouve la pénicilline procaïne, administrée par voie intramusculaire à raison de 600 000 unités ou 1,5 gramme une fois par jour pendant 10 à 14 jours, qui est recommandée dans les guides du NSW et de l'IUSTI (recommandation forte basée sur une faible qualité de la preuve selon l'IUSTI) et l'érythromycine (500 mg administrés 4 fois par jour pendant 14 jours), qui est recommandée dans le guide de l'OMS. Selon l'ASPC, les pénicillines à action brève ne sont pas adéquates pour guérir la syphilis [ASPC, 2021]. Bien que des schémas posologiques à base de pénicilline procaïne administrée par voie intramusculaire (IM) pendant 10 à 14 jours soient aussi efficaces que ceux à base de benzathine pénicilline G à action prolongée, l'ASPC recommande de privilégier cette dernière, car son administration moins fréquente (une fois par semaine) favorise habituellement une meilleure observance thérapeutique [ASPC, 2021].

Comme mentionné dans la [section sur les principes de traitement](#), bien que l'azithromycine (2 grammes en dose unique administrée oralement) puisse être efficace pour traiter la syphilis primaire et secondaire parmi certaines populations, elle ne devrait pas être employée comme traitement de la syphilis en raison des préoccupations

relatives aux échecs de traitement et à la résistance qui y sont associées [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Comme option alternative à la pénicilline G benzathine pour traiter la syphilis précoce, les parties prenantes consultées confirment, dans la pratique québécoise, l'usage de la doxycycline (à raison de 100 mg deux fois par jour), mais précisent qu'un régime de 200 mg de doxycycline administrés une fois par jour n'est pas employé. Toutefois, il est important de noter que la doxycycline n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis [Apotex Inc., 2016]. Néanmoins, son usage est recommandé par l'Agence de la santé publique du Canada pour le traitement de la syphilis précoce en cas de pénurie absolue de pénicilline G benzathine, et ce, avant l'usage de la ceftriaxone ou de la pénicilline G aqueuse [ASPC, 2016]. Comme option alternative de traitement pour la syphilis précoce, l'usage de la ceftriaxone n'est pas répandu au Québec selon les médecins consultés lors des travaux, qui rappellent par ailleurs que les données d'efficacité et d'innocuité sont plus nombreuses pour la doxycycline que pour la ceftriaxone. De plus, la ceftriaxone n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis [Fresenius Kabi Canada Ltée, 2022]. Questionnés sur les troubles de la coagulation, les experts consultés mentionnent que cela ne représente pas un frein pour l'usage de la pénicilline G benzathine.

RECOMMANDATION CLINIQUE – ANTIBIOTHÉRAPIE – SYPHILIS PRÉCOCE : syphilis PRIMAIRE, SECONDAIRE ou LATENTE PRÉCOCE (sans atteinte neurologique)

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Traitement de première intention

- Une dose unique de pénicilline G benzathine IM (2,4 millions d'unités)

Autre option¹ si allergie aux pénicillines²

- Doxycycline² PO (100 mg) BID pendant 14 jours

¹ En cas de pénurie de pénicilline G benzathine ou lorsque le traitement de première intention est contre-indiqué.

² **En cas d'allergie à la pénicilline, en particulier chez les femmes enceintes, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la doxycycline.** La doxycycline n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis.

2.5.4 Syphilis tardive (latente tardive ou tertiaire)

2.5.4.1 Traitement de première intention

Pour le traitement de la syphilis tardive, la grande majorité des documents retenus recommandent l'usage de la pénicilline G benzathine, à raison de 2,4 millions d'unités administrées par voie intramusculaire une fois par semaine pour trois semaines consécutives, totalisant 7,2 millions d'unités [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Il s'agit d'une recommandation forte basée sur un niveau de preuve scientifique généralement évalué comme faible par les guides du KCE, de l'ASPC et de l'IUSTI [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Alors que le KCE et l'IUSTI précisent d'administrer la pénicilline aux jours 1, 8 et 15, le guide des CDC mentionne que la conduite à tenir lorsqu'une personne reçoit une dose retardée de pénicilline dans le cadre d'un traitement hebdomadaire pour une syphilis tardive n'est pas claire. Pour le traitement de la syphilis latente, l'expérience clinique indique qu'un intervalle de 10 à 14 jours entre les doses de pénicilline G benzathine pourrait être acceptable avant de recommencer la séquence d'injections (c'est-à-dire que si la dose 1 est administrée le jour 0, la dose 2 est administrée les jours 10 à 14) [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, des considérations pharmacologiques indiquent qu'un intervalle de 7 à 9 jours entre les doses pourrait être préférable [Workowski *et al.*, 2021]. Comme pour le traitement de la syphilis précoce, pour chaque dose, l'administration de 2 injections de 1,2 million d'unités (une dans chaque fessier) est recommandée par certains guides alors que la monographie précise de varier les points d'injection lorsque les doses sont répétées [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; Pfizer Canada SRI, 2020].

Selon le guide des CDC, certains professionnels traitent toutes les personnes atteintes de syphilis cardiovasculaire (qui présentent un examen normal du LCR) avec un régime pour la neurosyphilis [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, il est important de rappeler que les personnes atteintes de syphilis tardive qui présentent des anomalies du LCR doivent être traitées avec un régime pour la neurosyphilis et non avec la pénicilline G benzathine [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Les parties prenantes consultées lors des travaux confirment que la pénicilline G benzathine demeure la thérapie la plus employée pour le traitement de la syphilis latente tardive. Questionnées sur les délais entre les doses de pénicilline G benzathine, les parties prenantes consultées mentionnent être en accord avec les délais précisés dans les guides de pratique clinique et les lignes directrices.

2.5.4.2 Options alternatives de traitement

Selon le guide des CDC, l'efficacité des thérapies alternatives à la pénicilline pour le traitement de la syphilis latente n'a pas été bien documentée et la doxycycline demeure la seule autre option acceptable pour traiter la syphilis latente tardive ou la syphilis de durée indéterminée [Workowski *et al.*, 2021]. Dans les documents retenus pour les travaux, la doxycycline est l'antibiotique le plus fréquemment recommandé comme alternative à la pénicilline G benzathine pour le traitement de la syphilis tardive, et ce, à

raison de 100 mg administrés par voie orale deux fois par jour [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. La durée du traitement varie, selon les guides, entre 21 jours (selon le guide de l'IUSTI) et 30 jours (selon le guide de l'OMS); la majorité des autres guides recommandent toutefois une durée de traitement de 28 jours. L'usage de la doxycycline comme alternative à la pénicilline G benzathine est recommandé fortement par le guide du KCE, faiblement par le guide de l'IUSTI alors que l'ASPC n'émet aucune recommandation pour l'usage systématique de ce traitement. Le niveau de preuve scientifique varie de faible à très faible selon ces documents [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. L'ASPC rappelle toutefois que les données sur l'efficacité à l'appui de la doxycycline et de la ceftriaxone sont limitées et, par conséquent, ces agents ne devraient être administrés que dans des circonstances exceptionnelles [ASPC, 2021].

L'usage de la pénicilline procaïne (en administration orale une fois par jour) est également recommandé comme alternative de traitement dans certains guides, lorsque la pénicilline G benzathine n'est pas disponible [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021]. Toutefois, les régimes posologiques varient d'un document à l'autre : 600 000 unités pendant 17 à 21 jours selon le guide de l'IUSTI (recommandation forte, faible qualité de preuve), 1,2 million d'unités pendant 20 jours selon l'OMS et 1,5 gramme pendant 15 jours selon le guide du NSW.

Selon le guide des CDC, la ceftriaxone pourrait être efficace, sur la base d'une plausibilité biologique et de ses propriétés pharmacologiques, pour traiter la syphilis latente [Workowski *et al.*, 2021]. Les résultats de méta-analyses ont montré que la ceftriaxone n'est pas inférieure à la pénicilline en termes de taux de guérison, de taux de rechute et de taux de séropositivité [Salazar et Cruz, 2022]. Cependant, la dose et la durée optimales du traitement n'ont pas été définies et les auteurs du guide des CDC rappellent que les décisions thérapeutiques doivent être discutées en collaboration avec un spécialiste [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Toujours selon le guide des CDC, la tétracycline (500 mg administrés 4 fois par jour pendant 14 jours) représente la seule alternative acceptable, avec la doxycycline, pour traiter la syphilis latente tardive ou la syphilis de durée indéterminée [Workowski *et al.*, 2021]. Cette thérapie devrait toutefois être employée conjointement avec un suivi sérologique et clinique rapproché [Workowski *et al.*, 2021].

Enfin, l'azithromycine peut être une option dans des circonstances particulières (peu de données disponibles), mais seulement lorsque la sensibilité locale à ce médicament est probable selon le guide publié dans par le BMJ, qui précise par ailleurs que le groupe d'élaboration des directives de l'OMS note des préoccupations quant au risque de résistance à l'azithromycine chez *Treponema pallidum* [Salazar et Cruz, 2022; WHO, 2021].

Certains professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux précisent que le coût élevé de la pénicilline G benzathine, en externe, oblige les personnes qui ne bénéficient pas d'une assurance maladie ou de la couverture par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à choisir une option alternative de traitement comme la doxycycline. Les experts consultés confirment que la doxycycline représente l'antibiotique le plus prescrit comme option alternative de traitement. Par ailleurs, en cas de pénurie absolue de pénicilline G benzathine, l'usage de la doxycycline est recommandé pour le traitement de la syphilis tardive par l'Agence de la santé publique du Canada, et ce, avant la ceftriaxone ou la pénicilline G aqueuse [ASPC, 2016]. Les experts consultés confirment également qu'il existe peu de données sur l'usage de la ceftriaxone pour le traitement de la syphilis tardive. Enfin, ils sont d'avis que le recours à un régime pour la neurosyphilis pour traiter les personnes atteintes de syphilis cardiovasculaire, comme mentionné dans le guide des CDC, ne fait pas partie de la pratique au Québec et ils rappellent par ailleurs qu'une consultation en médecine spécialisée est requise pour la prise en charge de toute personne atteinte de syphilis cardiovasculaire.

RECOMMANDATION CLINIQUE – ANTIBIOTHÉRAPIE – SYPHILIS TARDIVE : LATENTE TARDIVE, LATENTE DE DURÉE INDÉTERMINÉE ou syphilis TERTIAIRE (sans atteinte neurologique)

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Traitement de première intention

- Trois doses (une par semaine¹) de pénicilline G benzathine IM (2,4 millions d'unités par dose)

Autre option² si allergie aux pénicillines³

- Doxycycline³ PO (100 mg) BID pendant 28 jours

¹ Un délai de 7 à 9 jours entre les doses est préférable, bien qu'un délai de 10 à 14 jours puisse être acceptable en cas de syphilis LATENTE TARDIVE, afin d'éviter la reprise du traitement complet.

² En cas de pénurie de pénicilline G benzathine ou lorsque le traitement de première intention est contre-indiqué.

³ **En cas d'allergie à la pénicilline, en particulier chez les femmes enceintes, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la doxycycline.** La doxycycline n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis.

2.5.5 Neurosyphilis, y compris la syphilis oculaire et la syphilis otique

2.5.5.1 Traitement de première intention

Puisque les régimes qui permettent d'obtenir des niveaux d'antibiotiques tréponécides dans le LCR sont préconisés en cas de neurosyphilis, la thérapie intraveineuse demeure la meilleure option [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Selon le guide de l'IUSTI, l'uvéite syphilitique de courte durée peut être traitée avec succès par la pénicilline G benzathine, mais cette option n'est pas recommandée [Janier *et al.*, 2021]. Le guide des CDC rappelle pour sa part que la syphilis oculaire et l'otosyphilis doivent être traitées de la même manière que la neurosyphilis, et ce, même si l'examen du LCR est normal [Workowski *et al.*, 2021].

Dans tous les guides de pratique clinique dans lesquels l'antibiothérapie pour la neurosyphilis est précisée, la benzylpénicilline, ou pénicilline G aqueuse, représente le traitement de première intention [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'administration intraveineuse de 18 à 24 millions d'unités par jour est recommandée, et ce, à raison de 3 à 4 millions d'unités toutes les 4 heures ou en perfusion continue pendant 10 à 14 jours (1,8 g toutes les 4 heures pendant 15 jours selon Birrell et ses collaborateurs) [Birrell *et al.*, 2022; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon le guide de l'IUSTI, il s'agit d'une recommandation forte basée sur une qualité de preuve scientifique jugée faible [Janier *et al.*, 2021]. Aucune antibiothérapie n'est indiquée dans le guide de l'ASPC; les auteurs précisent que la neurosyphilis devrait être prise en charge par un neurologue ou un infectiologue, ou conjointement avec ceux-ci [ASPC, 2021].

En présence de symptômes neurologiques, lorsque la syphilis latente tardive ne peut être exclue, certains guides abordent la possibilité d'administrer différents régimes posologiques en raison de la durée du traitement requis pour chaque condition. Selon ces documents, puisque les durées des régimes recommandés et alternatifs pour la neurosyphilis sont plus courtes que la durée du régime utilisé pour la syphilis latente tardive, la pénicilline G benzathine (2,4 millions d'unités administrées par voie intramusculaire une fois par semaine pendant 1 à 3 semaines) peut être envisagée après la fin de ces schémas thérapeutiques pour la neurosyphilis afin d'obtenir une durée totale de traitement comparable [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Questionnés sur les indications relatives à l'administration d'un traitement de pénicilline G par voie intraveineuse, les experts consultés dans le cadre des travaux confirment qu'en présence de symptômes convaincants d'atteinte oculaire ou auditive et d'un diagnostic de syphilis, le traitement employé dans la pratique est un régime pour la neurosyphilis. Un régime intraveineux de pénicilline G aqueuse doit effectivement être employé, et ce, même lorsque les résultats des analyses effectuées sur le LCR sont normaux ou lorsque ces analyses ne sont pas effectuées. Ils mentionnent que, pour plusieurs personnes, notamment celles qui présentent un état neurologique stable ou celles qui refusent l'hospitalisation, le traitement de pénicilline G aqueuse peut être administré en externe.

De l'avis des médecins spécialistes consultés, la recommandation des CDC quant à l'ajout de doses supplémentaires de pénicilline G benzathine après un traitement pour la neurosyphilis fait l'objet de controverses et est discutée en congrès, sans qu'un consensus soit atteint à ce sujet. En pratique, bien qu'une dose unique de pénicilline G benzathine puisse être administrée après un traitement pour la neurosyphilis, selon le jugement clinique, par exemple en cas d'incertitude quant à la présence d'une neurosyphilis ou d'une syphilis latente tardive, les experts consultés sont d'avis que l'ajout de plus d'une dose (2 ou 3) est inutile. Aucune donnée de pharmacocinétique ne semble par ailleurs pouvoir expliquer l'ajout de plus d'une dose de pénicilline G benzathine.

2.5.5.2 Options alternatives de traitement

Des données limitées indiquent que la ceftriaxone, administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse, peut être utilisée comme traitement alternatif pour les personnes atteintes de neurosyphilis [Workowski *et al.*, 2021]. Son administration par voie intraveineuse, à raison de 1 à 2 grammes par jour pendant 10 à 14 jours, a été jugée comme une recommandation forte de la part de l'IUSTI bien que la qualité de la preuve scientifique soit faible [Janier *et al.*, 2021].

Dans certains guides, une association de pénicilline procaïne (1,2 à 2,4 millions d'unités par jour administrées par voie intramusculaire) et de probénécide (500 mg 4 fois par jour) est également recommandée pendant 10 à 14 jours [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Les CDC précisent que ce régime alternatif peut être considéré si l'observance du traitement de première intention ne peut être assurée, mais selon l'IUSTI, la disponibilité du probénécide peut représenter un enjeu.

Enfin, les auteurs du guide publié par le BMJ mentionnent que les preuves de l'utilisation de schémas thérapeutiques sans pénicilline sont relativement faibles, mais que la doxycycline à haute dose est utilisée par certains cliniciens dans cette situation [Salazar et Cruz, 2022].

Les médecins spécialistes consultés lors des travaux précisent qu'il existe très peu de littérature sur la ceftriaxone, bien que ce soit l'option alternative de traitement la mieux documentée dans un contexte de neurosyphilis. Ils précisent également que, dans les études cliniques sur l'usage de la ceftriaxone, une dose de 2 grammes est employée. Toutefois, ils rappellent qu'en cas de neurosyphilis, la désensibilisation et l'usage de la pénicilline devraient être envisagés avant de considérer l'usage de la ceftriaxone, qui n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la neurosyphilis [Fresenius Kabi Canada Ltée, 2022].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ANTIBIOTHÉRAPIE – NEUROSYPHILIS (Y COMPRIS LES MANIFESTATIONS OCULAIRES OU AUDITIVES)

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Principes de traitement

- Un schéma thérapeutique pour la NEUROSYPHILIS doit être employé chez les personnes atteintes de :
 - syphilis TARDIVE en présence d'anomalies du LCR;
 - syphilis OCULAIRE ou d'OTOSYPHILIS, même si l'examen du LCR est normal ou non réalisé.

Traitement de première intention

- Pénicilline G aqueuse IV (18 à 24 millions d'unités par jour) 3 à 4 millions d'unités q4 heures ou en perfusion continue pendant 10 à 14 jours
- La durée du régime de pénicilline G recommandé pour la NEUROSYPHILIS est plus courte que la durée du régime utilisé pour la syphilis LATENTE TARDIVE. L'administration d'une dose unique de pénicilline G benzathine (2,4 millions d'unités IM) peut être envisagée après la fin du régime intraveineux pour la NEUROSYPHILIS afin d'obtenir une durée totale de traitement comparable.

Autre option si allergie aux pénicillines¹

- Ceftriaxone¹ (2 g par jour) IM ou IV (données limitées) pendant 10 à 14 jours

¹ En cas d'allergie à la pénicilline, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la ceftriaxone. La ceftriaxone n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis.

2.5.6 Antécédents de réaction allergique aux pénicillines

En cas d'antécédents de réaction allergique aux pénicillines, certains guides recommandent d'orienter les personnes pour que soit effectué un test cutané en vue de confirmer l'allergie et de déterminer si la désensibilisation peut être considérée, en particulier si les réactifs et l'expertise sont disponibles pour effectuer le test de façon adéquate (faible recommandation du KCE basée sur un niveau de preuve élevé) [Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. La désensibilisation, suivie d'un traitement avec la pénicilline G, devrait être considérée chez les personnes allergiques à la pénicilline pour lesquelles l'adhésion au traitement ou le suivi ne peuvent être assurés [Workowski *et al.*, 2021]. Alors que, selon l'IUSTI, la désensibilisation demeure une option qui demande beaucoup de travail et qui est impossible à effectuer dans plusieurs contextes de soins,

elle devrait être considérée en premier lieu selon le NSW, et ce, avant un traitement de deuxième intention [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021]. Chez les personnes atteintes de syphilis tardive, certains guides recommandent d'envisager la désensibilisation à la pénicilline en raison du faible niveau de preuve concernant les autres traitements [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021].

Selon le KCE, qui recommande initialement de déterminer le risque d'anaphylaxie lorsqu'une personne présente un historique compatible avec une réaction allergique médiée par des IgE, des traitements alternatifs (comme la doxycycline) devraient être considérés (recommandation forte basée sur un très faible niveau de preuve) [KCE, 2019]. Selon l'OMS, les personnes qui rapportent une allergie à la pénicilline devraient être traitées avec des traitements alternatifs efficaces, alors que les traitements alternatifs ne devraient être envisagés qu'après la désensibilisation selon le NSW [NSW, 2021; WHO, 2021].

Chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à la pénicilline et une neurosyphilis, une désensibilisation à la pénicilline, suivie du régime de première intention, est recommandée dans trois guides [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation forte basée sur une faible qualité de preuve selon l'IUSTI, qui précise par ailleurs qu'il s'agit en fait d'une induction de la tolérance. Le guide des CDC recommande plutôt un traitement alternatif avec la ceftriaxone et précise que le risque de réactivité croisée entre la ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération et la pénicilline est négligeable [Workowski *et al.*, 2021]. En cas d'inquiétude concernant l'innocuité de la ceftriaxone chez une personne atteinte de neurosyphilis, des tests cutanés doivent être effectués pour confirmer l'allergie à la pénicilline et, si nécessaire, une désensibilisation à la pénicilline en consultation avec un spécialiste est recommandée, puisque les autres schémas thérapeutiques n'ont pas été évalués de manière adéquate pour le traitement de la neurosyphilis [Workowski *et al.*, 2021].

Au Québec, chez les personnes co-infectées par le VIH, en cas d'allergie à la pénicilline, le recours à la désensibilisation, suivie d'un traitement avec la pénicilline, demeure une option de traitement recommandée, tout comme l'usage de la doxycycline, en cas de syphilis précoce ou de syphilis tardive [MSSS, 2016]. Ces recommandations sont donc identiques à celles des GPC ou des lignes directrices pour les personnes qui ne sont pas co-infectées par le virus. Pour la neurosyphilis, les recommandations pour les personnes co-infectées par le VIH (procéder à une désensibilisation ou envisager un traitement avec la ceftriaxone) sont également conformes à ce qu'on trouve dans les guides de pratique clinique pour les personnes qui ne vivent pas avec le virus [MSSS, 2016].

Pour connaître l'antibiothérapie recommandée pour les femmes enceintes qui présentent des antécédents d'allergie à la pénicilline, voir la section *Antibiothérapie chez les femmes enceintes* ([section 2.5.8](#)) du présent rapport.

Selon des travaux effectués par l'INESSS, bien que l'allergie aux pénicillines soit une des allergies aux antibiotiques le plus fréquemment rapportées, dans la population en général, un réel diagnostic est confirmé dans moins de 10 % des cas [INESSS, 2017c].

Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux sont d'avis qu'il est préférable de bien évaluer le statut allergique de la personne lors de la consultation (type d'atteinte, délai d'apparition des symptômes, sévérité). À cet effet, il est possible de consulter l'*Outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines* et l'outil interactif *Allergies médicamenteuses - Définitions et manifestations cliniques*, élaborés par l'INESSS [INESSS, 2017b; INESSS]. Les professionnels consultés rappellent toutefois que l'accès à un service spécialisé en allergologie peut être difficile dans certaines régions du Québec. Dans ces conditions, ils mentionnent qu'un traitement alternatif est fréquemment prescrit dans l'attente du résultat d'allergie, et ce, afin de prendre rapidement en charge la personne atteinte de syphilis. Ils sont ainsi préoccupés par l'augmentation de la fréquence d'usage de la doxycycline que cette situation pourrait entraîner, plus particulièrement en cas de syphilis tardive, puisque le niveau de preuve scientifique sous-tendant les bénéfices de la doxycycline est plus faible pour cette condition que pour la syphilis précoce. Pour les personnes atteintes de neurosyphilis qui présentent une allergie à la pénicilline, les professionnels de la santé consultés mentionnent qu'en pratique, une consultation multidisciplinaire spécialisée est requise afin de déterminer la meilleure option de traitement possible.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ANTIBIOTHÉRAPIE

CONSIDÉRATIONS EN CAS D'ANTÉCÉDENTS DE RÉACTION ALLERGIQUE AUX PÉNICILLINES

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- **Bien évaluer le [statut allergique](#) de la personne** lors de la consultation (type d'atteinte, sévérité, délai d'apparition des symptômes) puisqu'une réelle allergie sera confirmée dans moins de 10 % des cas adultes rapportant un antécédent d'allergie à une pénicilline.
- La confirmation de l'allergie et l'évaluation de la possibilité d'une désensibilisation à la pénicilline devraient être considérées **avant l'usage d'un autre antibiotique que la pénicilline G**.

2.5.7 Antibiothérapie chez les personnes co-infectées par le VIH

Selon les guides de pratique clinique, chez les personnes co-infectées par le VIH, le traitement de la syphilis précoce, de la syphilis tardive et de la neurosyphilis doit être administré comme pour les personnes non infectées [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Pour le traitement des personnes atteintes de syphilis précoce, il est mentionné dans le guide de l'ASPC qu'on ne dispose que de données limitées pour orienter les décisions relatives aux personnes atteintes du VIH [ASPC, 2021]. Selon la réponse sérologique au traitement, les données actuelles laissent toutefois croire que ces personnes répondent

adéquatement à une dose unique de pénicilline G benzathine à action prolongée [ASPC, 2021]. Selon l'ASPC, certains experts recommandent néanmoins d'administrer aux personnes infectées par le VIH trois doses hebdomadaires (pour un total de 7,2 millions d'unités) de pénicilline G benzathine à action prolongée [ASPC, 2021]. À ce sujet, les CDC précisent que les données disponibles démontrent que des doses additionnelles de pénicilline G benzathine, d'amoxicilline ou d'autres antibiotiques n'ont pas pour résultat une efficacité accrue chez les personnes atteintes de syphilis primaire ou secondaire et infectées par le VIH [Workowski *et al.*, 2021].

Pour le traitement des personnes atteintes de syphilis tardive, certains guides recommandent également l'administration d'un traitement comme pour les personnes qui ne vivent pas avec le VIH [Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Toutefois, les CDC précisent que la doxycycline, tout comme la tétracycline, devrait être employée conjointement avec un suivi sérologique et clinique rapproché chez les personnes co-infectées par le VIH, puisque leur efficacité parmi cette population n'a pas été bien étudiée.

Pour le traitement des personnes atteintes de neurosyphilis, les CDC mentionnent que le traitement doit être administré comme pour les personnes non infectées par le VIH [Workowski *et al.*, 2021]. En effet, bien que les données comparatives de suivi à long terme (plus d'une année) soient manquantes, aucun régime thérapeutique pour la syphilis n'a été démontré plus efficace pour prévenir la neurosyphilis chez les personnes infectées par le VIH que les régimes thérapeutiques recommandés pour les personnes non infectées par ce virus [Workowski *et al.*, 2021].

Enfin, puisque l'usage de la thérapie antirétrovirale pourrait améliorer les résultats cliniques chez les personnes co-infectées par le VIH, les CDC précisent que les préoccupations relatives au traitement adéquat de la syphilis chez cette population pourraient ne pas s'appliquer aux personnes qui bénéficient d'une telle thérapie [Workowski *et al.*, 2021].

Selon le guide québécois sur la prise en charge et le traitement de la syphilis chez les adultes infectés par le VIH, les traitements recommandés pour cette population sont les mêmes que pour les personnes non infectées par le virus, et ce, à la fois pour la syphilis précoce, la syphilis tardive et la neurosyphilis [MSSS, 2016]. Dans la pratique, les experts consultés confirment également l'emploi d'une même antibiothérapie, adaptée au stade de l'infection, et ce, peu importe que la personne soit infectée ou non avec le VIH. En accord avec les CDC, ils confirment aussi que le niveau d'immunosuppression influence la présentation clinique de la syphilis chez les personnes qui vivent avec le VIH. Ils précisent que les particularités relatives au traitement et à la prise en charge de cette population proviennent majoritairement d'observations faites avant l'usage de la thérapie antirétrovirale. Ils sont d'avis que son efficacité élevée à lever l'immunosuppression contribue à réduire les différences observables entre les populations qui vivent avec le VIH et celles qui ne vivent pas avec ce virus et précisent par ailleurs que la majorité des personnes séropositives prennent une thérapie antirétrovirale, rendant ainsi inutile une prise en charge différentielle.

INFORMATION RETENUE – ANTIBIOTHÉRAPIE – PERSONNES CO-INFECTÉES PAR LE VIH

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, l'élément suivant a été jugé pertinent comme message clé à retenir :

- Le traitement des personnes infectées par le VIH n'est pas différent de celui des personnes non infectées.

2.5.8 Femmes enceintes

Les cas de syphilis infectieuse chez les femmes enceintes requièrent un traitement urgent pour réduire la possibilité de transmission verticale [NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon la majorité des guides de pratique clinique, il n'existe aucun traitement de rechange à la pénicilline qui soit satisfaisant contre la syphilis pendant une grossesse, la pénicilline G parentérale étant la seule thérapie dont l'efficacité est documentée et le seul antibiotique connu à la fois pour traiter efficacement l'infection fœtale et prévenir la syphilis congénitale [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, les CDC précisent que les données sont insuffisantes pour déterminer le régime optimal de pénicilline à utiliser pendant la grossesse [Workowski *et al.*, 2021]. Selon la majorité des documents retenus, les femmes enceintes devraient également recevoir le traitement de pénicilline recommandé pour leur stade d'infection [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Lorsque le stade de la maladie est imprécis, il est recommandé d'administrer le même régime posologique que pour une syphilis latente tardive [NZSHS, 2020b].

Selon certains guides, le traitement peut facilement guérir le fœtus, et le risque d'issue défavorable est minime si la mère reçoit un traitement adéquat en début de grossesse, et ce, idéalement avant le deuxième trimestre (28^e semaine de grossesse) [Janier *et al.*, 2021; WHO, 2017]. Lorsque la mère est traitée pendant le dernier trimestre de grossesse, la thérapie peut être inadéquate pour l'enfant, qui pourrait tout de même développer une syphilis congénitale. Enfin, les femmes traitées pour la syphilis au cours du troisième trimestre ont plus d'effets indésirables de grossesse que celles traitées avant 28 semaines [Janier *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Ainsi, plusieurs guides rappellent que tous les efforts devraient être fournis afin de traiter une femme enceinte atteinte de syphilis avant la dernière moitié de la grossesse pour favoriser la meilleure issue de grossesse possible [ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b]. Les femmes atteintes de syphilis qui ont reçu des soins prénataux au cours des premier et deuxième trimestres de leur grossesse ont plus de chances de donner naissance à un enfant en bonne santé [ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, même après un traitement, le risque d'issue indésirable de la grossesse est significativement plus élevé, comparativement aux mères non infectées [ASPC, 2021]. Le guide du NSW rappelle qu'en présence d'une syphilis non traitée, la naissance d'un enfant non affecté ne garantit pas que les enfants suivants ne seront pas infectés et la NZSHS précise que le

risque de naissance d'un bébé atteint de syphilis congénitale est très élevé pendant les quatre premières années suivant la première infection de la femme et est négligeable après plus de huit ans d'infection [NSW, 2021; NZSHS, 2020b].

Les experts et cliniciens consultés pour les travaux confirment que la pénicilline G benzathine est le seul antibiotique connu pour traiter efficacement l'infection fœtale et prévenir la syphilis congénitale. Ils rappellent également l'importance de traiter rapidement les femmes enceintes afin d'éviter la transmission de l'infection au fœtus et confirment que le traitement est administré conformément au stade de la maladie. De plus, ils soulignent qu'en présence d'un traitement efficace, administré avant la 20^e semaine de grossesse, le risque de transmission au fœtus et d'effets indésirables de grossesse est minimal lorsque la réponse sérologique au traitement est adéquate.

Les experts consultés dans le cadre des travaux rappellent qu'au Québec, les femmes enceintes atteintes de syphilis sont prises en charge par une équipe multidisciplinaire et doivent être traitées le plus rapidement possible, conformément aux principales lignes directrices. Selon certains professionnels de la santé, les femmes enceintes sont parfois orientées vers des soins spécialisés avant que le traitement ne soit amorcé. Les médecins spécialistes soulignent qu'une telle pratique peut entraîner des conséquences importantes, en retardant, par exemple, l'administration d'un traitement efficace à un moment critique de la grossesse. En effet, en présence d'un traitement administré avant la 20^e semaine de grossesse et d'une réponse sérologique adéquate, le risque d'infection et d'effets indésirables de grossesse est minimal. Ainsi, ils rappellent qu'en présence d'un délai anticipé avant la consultation en spécialité, il est préférable d'administrer une dose de pénicilline avant d'y orienter la personne. De plus, les parties prenantes précisent qu'en pratique, il peut être aidant de communiquer avec un spécialiste afin de prendre une décision conjointe, selon le délai anticipé (ou le risque de perdre la femme enceinte au suivi).

2.5.8.1 Traitement de première intention de la syphilis précoce

Pour le traitement de la syphilis précoce chez les femmes enceintes, la majorité des guides de pratique clinique recommandent, comme pour la population générale, l'administration intramusculaire d'une dose unique de pénicilline G benzathine (2,4 millions d'unités) [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Il s'agit d'une recommandation forte basée sur une qualité de preuve modérée selon l'IUSTI et l'ASPC [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Selon l'ASPC, une dose unique est efficace dans la plupart des cas de syphilis précoce et la NZSHS en recommande l'usage lors du premier ou du deuxième trimestre, jusqu'à la 27^e semaine de grossesse [ASPC, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, certains guides recommandent également l'usage de deux doses de pénicilline G benzathine (administrées au jour 1 et au jour 8), et ce, particulièrement pendant le 3^e trimestre, à partir de la 28^e semaine de grossesse et jusqu'au terme, bien que la preuve qui soutient cette recommandation soit faible [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. En effet, il n'y a aucun essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) qui étudie l'efficacité comparative entre une et deux doses

de pénicilline G benzathine lors du troisième trimestre de grossesse [NZSHS, 2020b]. Toutefois, certaines études ont démontré une diminution des concentrations de pénicilline lors du troisième trimestre en raison notamment des changements physiologiques attribuables à la grossesse [NZSHS, 2020b]. De plus, le traitement est moins efficace pour prévenir la syphilis congénitale lorsqu'administré pendant le troisième trimestre, et ce, particulièrement pendant les quatre semaines précédant l'accouchement [NZSHS, 2020b]. Selon les guides publiés par les CDC et le BMJ, certaines données laissent croire qu'une dose supplémentaire de pénicilline est bénéfique chez les femmes enceintes pour prévenir la syphilis congénitale et les CDC précisent qu'une telle pratique pourrait être utile en cas de signes échographiques de syphilis placentaire ou fœtale [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, selon l'ASPC, l'efficacité de l'administration de doses additionnelles pour la prévention de la syphilis fœtale n'est pas connue. En résumé, en raison de la difficulté à établir le stade de la syphilis avec précision, des changements physiologiques qui se produisent durant la grossesse et qui peuvent modifier la pharmacocinétique de la pénicilline et en réduire les taux plasmatiques, ainsi que des données limitées qui permettent de présumer des bienfaits possibles, un traitement additionnel est recommandé pendant le 3^e trimestre.

En conformité avec les GPC et les lignes directrices, les experts consultés lors des travaux confirment que la pénicilline G représente le meilleur choix d'antibiotique et que le traitement des femmes enceintes devrait être administré conformément au stade de l'infection. Selon les diverses parties prenantes consultées, lorsque la syphilis est diagnostiquée pendant le 3^e trimestre, l'obtention d'un traitement efficace avant l'accouchement représente l'un des principaux enjeux auxquels les cliniciens sont confrontés. Ainsi, comme mentionné dans certains GPC et lignes directrices, les spécialistes sont d'avis qu'il est parfois nécessaire, en cas de syphilis précoce chez les femmes enceintes, d'administrer deux doses de pénicilline G benzathine, à une semaine d'intervalle, plutôt qu'une dose unique, et ce, particulièrement lors du 3^e trimestre. Ils précisent que les principales raisons évoquées en faveur de l'administration d'une dose supplémentaire de pénicilline en cas de syphilis précoce sont d'ordre pharmacocinétique.

2.5.8.2 Options alternatives de traitement de la syphilis précoce

Certains guides proposent des options alternatives de traitement de la syphilis précoce chez les femmes enceintes, bien que ces options soient limitées. Selon la NZSHS, l'usage de la doxycycline est contre-indiqué et, selon l'OMS, ce traitement ne devrait pas être employé chez les femmes enceintes [NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Le guide des CDC mentionne que la doxycycline (tout comme la tétracycline) est à éviter au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse et, selon la monographie, la doxycycline ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques courus par le fœtus [Apotex Inc., 2016].

L'usage de la pénicilline procaïne est recommandé par deux guides [Janier *et al.*, 2021; WHO, 2017]. L'IUSTI en recommande fortement l'usage, à raison de 600 000 unités par jour, administrées par voie intramusculaire pendant 10 à 14 jours, lorsque la pénicilline G benzathine est indisponible (faible qualité de preuve) [Janier *et al.*, 2021]. L'OMS recommande plutôt une dose équivalente à 1,2 million d'unités par jour pendant 10 jours et précise qu'il s'agit d'une recommandation conditionnelle basée sur une très faible qualité de preuve [WHO, 2017].

L'OMS recommande également, avec précaution, l'usage de l'érythromycine (500 mg administrés par voie orale 4 fois par jour pendant 14 jours) lorsque la pénicilline n'est pas disponible ou que son usage est contre-indiqué, mais précise que le nourrisson aura alors besoin d'un traitement rapide après l'accouchement, puisque cet antibiotique ne traverse pas complètement la barrière placentaire et que le fœtus ne sera pas traité [WHO, 2021; 2017]. Toutefois, selon plusieurs guides, les macrolides, y compris notamment l'érythromycine et l'azithromycine, ne doivent pas être employés chez les femmes enceintes, en raison, d'une part, de l'inefficacité de ces antibiotiques à guérir de manière fiable l'infection maternelle ou à traiter le fœtus infecté et, d'autre part, de la résistance de *T. pallidum*, qui peut survenir pendant la thérapie [NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b].

Enfin, l'OMS recommande également, avec précaution, l'administration intramusculaire de ceftriaxone (1 gramme par jour pendant 10 à 14 jours) lorsque la pénicilline n'est pas disponible ou que son usage est contre-indiqué [WHO, 2017]. Comme pour l'usage des macrolides, plusieurs guides précisent que les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'usage de la ceftriaxone (ou d'autres céphalosporines) pour le traitement de l'infection maternelle et pour la prévention de la syphilis congénitale [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b].

2.5.8.3 Traitement de première intention de la syphilis tardive

Comme pour la population générale, le traitement de première intention de la syphilis tardive le plus recommandé chez les femmes enceintes demeure la pénicilline G benzathine, administrée par voie intramusculaire à raison de 2,4 millions d'unités par semaine pendant trois semaines consécutives [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Selon l'OMS, il s'agit d'une recommandation forte appuyée par une très faible qualité de preuve [WHO, 2017]. La majorité des guides précisent également qu'il est important de respecter un certain nombre de jours entre les doses de pénicilline chez cette population. Alors que ce délai ne devrait pas dépasser 14 jours selon l'OMS, les femmes enceintes qui manquent une dose ou pour lesquelles l'intervalle entre les doses d'un traitement est supérieur à 9 jours doivent reprendre le traitement complet selon les guides des CDC et de la NZSHS [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Les CDC précisent que l'intervalle optimal entre les doses est de sept jours chez les femmes enceintes et que tous les efforts doivent être faits pour contacter et traiter dans les deux jours une personne qui ne revient pas au septième pour la dose suivante [Workowski *et al.*, 2021].

Les experts et spécialistes consultés lors des travaux sont en accord avec les GPC et les lignes directrices et rappellent qu'en cas de doute quant à la durée d'une syphilis latente, le même traitement que pour une syphilis latente tardive (3 doses) est recommandé. Selon les diverses parties prenantes, la plupart des femmes enceintes rencontrées dans leur pratique sont atteintes de syphilis latente tardive ou de durée indéterminée et requièrent donc un traitement de trois doses de pénicilline G benzathine. Questionnés sur les délais d'administration recommandés entre les doses de pénicilline G, les médecins spécialistes sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de faire de distinction entre les femmes enceintes et la population adulte générale. Ils préconisent le jugement clinique au cas par cas afin d'évaluer la nécessité de reprendre un traitement en cas de délai important entre les doses chez une femme enceinte, et ce, en considérant notamment le stade de l'infection, la certitude du diagnostic et la durée de la grossesse. Ils précisent par ailleurs que le risque de transmission de l'infection au fœtus est faible en cas de syphilis latente tardive.

2.5.8.4 Options alternatives de traitement de la syphilis tardive

Comme pour le traitement de la syphilis précoce, selon certains guides, l'usage de la doxycycline est contre-indiqué et cet antibiotique ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes [NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Selon la monographie, la doxycycline ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques courus par le fœtus [Apotex Inc., 2016]. Selon les CDC, la doxycycline et la tétracycline sont à éviter au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse [Workowski *et al.*, 2021].

Comme option de traitement alternative à la pénicilline G benzathine, l'administration intramusculaire de pénicilline procaïne est recommandée par l'OMS à raison de 1,2 million d'unités par jour pendant 20 jours. L'OMS précise néanmoins qu'il s'agit d'une recommandation conditionnelle basée sur une très faible qualité de preuve scientifique et rappelle que la pénicilline G benzathine est recommandée plutôt que la pénicilline procaïne [WHO, 2017].

En cas d'indisponibilité ou de contre-indications d'usage de la pénicilline, bien que l'OMS recommande, avec précaution, l'emploi de l'érythromycine (500 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 30 jours), la majorité des guides ne recommandent pas l'usage des macrolides pour les raisons de résistance et d'inefficacité mentionnées précédemment [NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; WHO, 2017].

2.5.8.5 Traitement de la neurosyphilis chez les femmes enceintes

Lorsqu'une neurosyphilis est confirmée chez une femme enceinte, la NZSHS recommande de traiter la personne avec un régime pour la neurosyphilis, soit avec de la benzylpénicilline sodique (ou pénicilline G aqueuse) à raison de 1,8 g à 2,4 g, administrés par voie intraveineuse toutes les 4 heures, ou de 10,8 g à 14,4 g administrés par infusion intraveineuse continue pendant 24 heures, et ce, pendant 10 à 14 jours [NZSHS, 2020b].

De l'avis des parties prenantes, en cas de neurosyphilis survenant chez une femme enceinte, la ceftriaxone pourrait représenter un traitement acceptable lorsque la pénicilline ne peut être employée.

2.5.8.6 Antécédents de réaction allergique aux pénicillines chez les femmes enceintes

Selon le guide des CDC, aucune alternative éprouvée à la pénicilline n'est disponible pour le traitement de la syphilis pendant la grossesse [Workowski *et al.*, 2021]. Chez les femmes enceintes, la majorité des guides de pratique clinique recommandent en premier lieu la désensibilisation à la pénicilline, suivie du traitement de première intention [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; WHO, 2017]. Selon l'ASPC, l'IUSTI et l'OMS, il s'agit d'une recommandation forte basée sur une qualité de preuve qui varie de faible à très faible selon les guides.

Le recours à la désensibilisation chez les femmes enceintes est toutefois nuancé dans certains documents, y compris notamment un amendement au guide de pratique clinique publié par la British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) [Kingston *et al.*, 2019] et un article résumant l'opinion de médecins spécialistes en allergologie concernant la recommandation trouvée dans le guide publié par l'Association des sociétés médicales scientifiques en Allemagne (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)) [Wedi *et al.*, 2021].

Dans l'amendement du guide publié par la BASHH, l'historique d'allergie aux médicaments doit d'abord être recherché et confirmé et, lorsque les antécédents d'allergie sont avérés, une référence en immunologie-allergologie pour un test d'allergie à la pénicilline et à la ceftriaxone doit être effectuée. Si possible, la BASHH recommande ensuite d'administrer un traitement avec la pénicilline (premier choix) ou la ceftriaxone (deuxième choix) et, dans les rares cas où une véritable allergie aux bêta-lactamines est confirmée, d'orienter la personne pour une prise en charge multidisciplinaire (y compris la femme enceinte, pour une décision partagée). La prise en charge doit alors être faite au cas par cas afin d'évaluer la balance entre le risque associé au traitement et le risque d'infection du nouveau-né, de perte de grossesse, de mortinatalité ou d'infection congénitale et de handicap ultérieur. Les auteurs de l'amendement précisent également que les facteurs à considérer pour la prise de décision incluent le stade de la syphilis et tout antécédent de traitement [Kingston *et al.*, 2019].

De façon similaire, selon Wedi et ses collaborateurs, d'un point de vue allergologique, l'induction de la tolérance à la pénicilline chez la femme enceinte ne peut être envisagée que dans des cas individuels, après avoir soigneusement pesé les avantages et les risques individuels [Wedi *et al.*, 2021]. Le bénéfice de la pénicilline et le risque individuel de réaction anaphylactique pendant l'induction de la tolérance doivent être soigneusement pesés [Wedi *et al.*, 2021]. Selon ces auteurs, la ceftriaxone est une alternative efficace, et les réactions croisées entre la pénicilline G ou V et les aminopénicillines sont très peu probables, surtout si le test intradermique est négatif. Ils mentionnent que la possibilité d'induire une tolérance à la pénicilline chez une femme

enceinte atteinte de syphilis peut être envisagée si la pénicilline est considérée comme nécessaire de façon urgente malgré une allergie de type immédiat prouvée ou hautement probable et qu'une alternative, telle que la ceftriaxone, n'est pas disponible ou n'est pas considérée comme efficace de façon satisfaisante [Wedi *et al.*, 2021].

Comme mentionné précédemment, chez les femmes enceintes atteintes de syphilis précoce qui présentent une allergie à la pénicilline, l'OMS recommande également, avec précaution, l'administration intramusculaire de ceftriaxone (1 gramme par jour pendant 10 à 14 jours) [WHO, 2017]. Plusieurs autres guides précisent toutefois que les données disponibles sont insuffisantes pour en recommander l'usage [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b].

En présence d'antécédents d'allergie confirmée ou probable à la pénicilline chez les femmes enceintes, il a été rappelé qu'une consultation en allergologie est nécessaire pour évaluer la possibilité d'une désensibilisation, et ce, avant d'envisager l'usage d'un antibiotique autre que la pénicilline. Selon la monographie, la doxycycline ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques courus par le fœtus [Apotex Inc., 2016]. Chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les spécialistes consultés dans le cadre des travaux sont d'avis que l'usage de la doxycycline pourrait être envisagé. Toutefois, en cas de syphilis diagnostiquée chez une femme enceinte, les experts consultés mentionnent toujours avoir recours à la pénicilline, dans leur pratique, pour traiter l'infection. Ainsi, les options alternatives de traitement suggérées dans les lignes directrices et les GPC ne sont donc pas employées par les spécialistes consultés.

2.5.8.7 Antibiothérapie chez les femmes enceintes co-infectées par le VIH

Toutes les femmes infectées par le VIH devraient être évaluées et recevoir un régime de pénicilline approprié au stade de la syphilis [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Le guide des CDC mentionne que les données sont insuffisantes pour recommander un autre régime chez cette population et rappelle par ailleurs que l'inflammation placentaire attribuable à une infection syphilitique congénitale pourrait augmenter le risque de transmission périnatale du VIH [Workowski *et al.*, 2021].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ANTIBIOTHÉRAPIE

FEMMES ENCEINTES

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Principes de traitement

- La pénicilline G est le seul antibiotique connu pour traiter efficacement l'infection fœtale et prévenir la syphilis CONGÉNITALE.
- Les femmes enceintes devraient :
 - recevoir le traitement de pénicilline recommandé pour leur stade d'infection;
 - **être traitées le plus rapidement possible** pour prévenir la transmission au fœtus :
 - en présence d'un délai anticipé avant la consultation en spécialité, amorcer le traitement avant de diriger la personne vers la médecine spécialisée;
 - en présence d'un traitement administré avant la 20^e semaine et d'une réponse sérologique adéquate, le risque d'infection et d'effets indésirables de grossesse est minimal.
- La **réaction de Jarisch-Herxheimer** peut entraîner une détresse fœtale et un travail prématuré :
 - la présence de fièvre, de contractions ou d'une diminution des mouvements du fœtus, dans les 24 heures après le traitement, est un motif de consultation à mentionner à la personne.

Syphilis PRÉCOCE – Traitement de première intention

- Une dose unique¹ de pénicilline G benzathine IM (2,4 millions d'unités)

Syphilis PRÉCOCE – Autre option² si allergie aux pénicillines³

- Doxycycline³ PO (100 mg) BID pendant 14 jours

¹ Chez les femmes enceintes, l'administration de 2 doses de pénicilline G benzathine (à une semaine d'intervalle) pourrait être envisagée, surtout lors du 3^e trimestre, en collaboration avec un spécialiste. Voir le [Guide sur la syphilis de l'ASPC](#).

² En cas de pénurie de pénicilline G benzathine ou lorsque le traitement de première intention est contre-indiqué.

³ **En cas d'allergie à la pénicilline, en particulier chez les femmes enceintes, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la doxycycline.** La doxycycline n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis.

Syphilis TARDIVE – Traitement de première intention

- Trois doses (une par semaine¹) de pénicilline G benzathine IM (2,4 millions d'unités par dose)

Syphilis TARDIVE – Autre option² si allergie aux pénicillines³

- Doxycycline³ PO (100 mg) BID pendant 28 jours

¹ Un délai de 7 à 9 jours entre les doses est préférable, bien qu'un délai de 10 à 14 jours puisse être acceptable en cas de syphilis LATENTE TARDIVE, afin d'éviter la reprise du traitement complet.

² En cas de pénurie de pénicilline G benzathine ou lorsque le traitement de première intention est contre-indiqué.

³ **En cas d'allergie à la pénicilline, en particulier chez les femmes enceintes, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la doxycycline.** La doxycycline n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement de la syphilis.

NEUROSYPHILIS – Traitement de première intention

- Pénicilline G aqueuse IV (18 à 24 millions d'unités par jour) 3 à 4 millions d'unités q4 heures ou en perfusion continue pendant 10 à 14 jours
- La durée du régime de pénicilline G recommandé pour la NEUROSYPHILIS est plus courte que la durée du régime utilisé pour la syphilis LATENTE TARDIVE. L'administration d'une dose unique de pénicilline G benzathine (2,4 millions d'unités IM) peut être envisagée après la fin du régime intraveineux pour la NEUROSYPHILIS afin d'obtenir une durée totale de traitement comparable.

NEUROSYPHILIS – Autre option si allergie aux pénicillines¹

- Ceftriaxone¹ (2 g par jour) IM ou IV (données limitées) pendant 10 à 14 jours

¹ **En cas d'allergie à la pénicilline, la désensibilisation devrait être envisagée avant de considérer l'usage de la ceftriaxone.**

Considérations en cas d'antécédents de réaction allergique aux pénicillines

- **Bien évaluer le [statut allergique](#) de la personne** lors de la consultation (type d'atteinte, sévérité, délai d'apparition des symptômes) puisqu'une réelle allergie sera confirmée dans moins de 10 % des cas adultes rapportant un antécédent d'allergie à une pénicilline.
- La confirmation de l'allergie et l'évaluation de la possibilité d'une désensibilisation à la pénicilline devraient être considérées **avant l'usage d'un autre antibiotique que la pénicilline G.**

2.5.9 Réactions au traitement

La majorité des guides de pratique clinique rappellent aux professionnels de la santé l'importance d'informer les personnes, plus particulièrement celles atteintes de syphilis précoce, des réactions possibles au traitement, y compris la réaction de Jarisch-Herxheimer [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Cette réaction fébrile aigüe survient dans les premières heures après le traitement (dans les 2 à 24 heures selon les guides) et s'atténue généralement dans les 24 heures selon l'ASPC et l'IUSTI [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Elle s'accompagne de céphalées, de myalgies, de fièvre, de frissons, d'arthralgies, de pharyngite et de malaise [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Les CDC rappellent qu'il s'agit d'une réaction au traitement et non d'une allergie à la pénicilline et, selon l'IUSTI, elle pourrait être plus fréquente avec la pénicilline qu'avec la doxycycline [Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

La réaction de Jarisch-Herxheimer est généralement non cliniquement significative, sauf en cas d'atteinte neurologique ou ophtalmique, chez les nourrissons ou chez les femmes enceintes, et peut survenir à n'importe quel stade de l'infection [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Elle est toutefois plus commune en cas de syphilis précoce (10 à 25 % des personnes selon l'IUSTI) et peut se produire dans 70 à 90 % des cas de syphilis secondaire selon l'ASPC [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Rare en cas de syphilis tardive, elle pourrait toutefois potentiellement mettre en danger la vie de la personne en cas d'atteinte d'un site stratégique (par exemple, ostia coronaire, larynx, système nerveux) [Janier *et al.*, 2021]. Selon Birrell et ses collaborateurs, la libération soudaine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de constituants tréponémiques peut entraîner une aggravation neurologique dans les premières heures après le début du traitement de la neurosyphilis, y compris la démence syphilitique. Pour ces raisons, en cas d'atteinte cardiovasculaire ou neurologique (y compris la névrite optique), une prise en charge en milieu hospitalier est conseillée [Janier *et al.*, 2021].

Selon certains guides, des antipyrétiques peuvent être employés pour la gestion des symptômes lors d'une réaction de Jarisch-Herxheimer [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Dans certaines conditions, l'usage de la prednisolone pourrait, selon certains documents, prévenir l'épisode fébrile et les conséquences potentiellement sérieuses de cette réaction chez les personnes autres que les femmes enceintes [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. Une thérapie à raison de 20 à 60 mg par jour pendant 3 jours administrée 24 heures avant le début du traitement de la syphilis est faiblement recommandée par l'IUSTI (très faible qualité de preuve), qui précise que, bien que cela ne soit pas prouvé, la plausibilité biologique laisse supposer que les corticostéroïdes peuvent aider à prévenir une détérioration grave de la névrite optique et de l'uvéïte à la suite d'une réaction au traitement dans la syphilis précoce [Janier *et al.*, 2021]. De façon similaire, bien que la preuve de l'efficacité de cette thérapie soit imprécise, selon les

auteurs du guide publié par le BMJ, une thérapie à l'aide de corticostéroïdes peut être considérée en présence d'atteintes de syphilis cardiovasculaire ou de neurosyphilis. En cas de neurosyphilis, Birrell et ses collaborateurs sont d'avis qu'un traitement concomitant par la prednisolone (20 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 3 doses) peut être administré initialement avec la pénicilline pour réduire la probabilité d'une réaction de Jarisch-Herxheimer. Cependant, selon les CDC, l'efficacité d'un tel traitement préventif n'a pas été prouvée [Workowski *et al.*, 2021].

Le choc anaphylactique en réaction au traitement antibiotique est mentionné dans certains guides, qui rappellent à ce sujet que des installations pour le traitement de l'anaphylaxie doivent être disponibles [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. Les réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, y compris l'anaphylaxie, sont également rapportées dans les monographies de la pénicilline G et de la ceftriaxone [Fresenius Kabi Canada Ltée, 2022; Pfizer Canada SRI, 2020; Fresenius Kabi Canada Ltée, 2019].

Le guide publié par le KCE rappelle aussi aux professionnels de la santé d'informer les personnes de la phototoxicité associée à l'usage de la doxycycline et de fournir de l'information relative aux mesures de protection requises pour éviter la phototoxicité ainsi que les effets indésirables de cet antibiotique sur le système digestif, des effets indésirables également rapportés par la monographie [KCE, 2019; Apotex Inc., 2016].

Questionnés sur la réaction de Jarisch-Herxheimer, les experts consultés dans le cadre des travaux mentionnent qu'aucun traitement n'est prescrit, dans la pratique, pour prévenir cette réaction, mais confirment l'usage des antipyrétiques pour la gestion des symptômes. Ils rappellent également qu'il est important de mentionner aux personnes atteintes de syphilis chez qui une antibiothérapie est prescrite que cette réaction survient fréquemment (jusqu'à 50 % des personnes selon les stades de la maladie) et qu'il s'agit d'une réaction secondaire au traitement et non pas d'une allergie à l'antibiotique. Ils mentionnent à ce sujet que certaines personnes se présentent aux urgences en pensant faire une réaction allergique. De plus, selon certaines parties prenantes consultées, dans le logiciel RxVigilance, fréquemment utilisé en pharmacie communautaire, la réaction de Jarisch-Herxheimer n'est pas mentionnée, ce qui renforce l'importance pour le clinicien d'en discuter avec les personnes à traiter.

2.5.9.1 Réactions au traitement chez les femmes enceintes

Il est également mentionné dans plusieurs guides que les femmes traitées pour la syphilis au cours de la seconde moitié de la grossesse sont exposées à un risque de travail prématuré ou de détresse fœtale si le traitement précipite la réaction de Jarisch-Herxheimer [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon le guide de la NZSHS, la réaction de Jarisch-Herxheimer peut toucher jusqu'à 44 % des femmes enceintes [NZSHS, 2020b]. Cette réaction peut être cliniquement significative chez les nourrissons ou chez les femmes enceintes traitées pour la syphilis au cours de la seconde moitié de la grossesse [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Le guide publié par la NZSHS précise que la mortinaissance est une complication très rare du traitement et

survient généralement dans le cas de fœtus gravement atteints [NZSHS, 2020b]. Toutefois, selon les guides des CDC et de la NZSHS, la crainte de ces complications possibles ne doit pas retarder le traitement. Les auteurs du guide publié par la NZSHS recommandent également une courte période d'admission (entre 8 et 24 heures) en raison de la possibilité d'une réaction à la première dose du traitement, et ce, pour assurer une surveillance continue du fœtus et précisent que les autres doses peuvent être administrées en ambulatoire [NZSHS, 2020b]. Les auteurs du guide publié par l'IUSTI mentionnent uniquement que les femmes enceintes devraient être observées pendant 30 minutes pour détecter les effets indésirables après le traitement et l'ASPC recommande d'entreprendre un traitement en ambulatoire [Janier *et al.*, 2021]. Il est également recommandé de conseiller aux femmes enceintes de consulter un obstétricien après le traitement si elles remarquent de la fièvre, des contractions ou une diminution des mouvements du fœtus, et ce, dans les 24 heures après le traitement (dans tous les cas selon les CDC et l'ASPC ou lorsque la personne refuse l'admission selon la NZSHS) [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Si la réaction de Jarisch-Herxheimer induit un travail prématuré, certains guides mentionnent que la prise en charge doit suivre les soins obstétricaux standard [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Enfin, les CDC rappellent qu'aucune donnée ne permet d'affirmer que la corticothérapie modifie le risque de complications liées au traitement pendant la grossesse [Workowski *et al.*, 2021].

Questionnés sur la réaction de Jarisch-Herxheimer chez les femmes enceintes, les experts consultés dans le cadre des travaux mentionnent que le risque de réaction est plus élevé chez une femme enceinte atteinte de syphilis secondaire que chez celles atteintes de syphilis latente tardive. Selon l'expérience des cliniciens, la majorité des femmes enceintes traitées pour une syphilis le sont avant 24 semaines de grossesse. Pour les femmes traitées après 24 semaines, certains spécialistes mentionnent qu'un traitement administré sous supervision à l'hôpital, mais sans surveillance continue, est notamment effectué ailleurs au Canada (Colombie-Britannique), et ce, en l'absence de survenue de complications sévères. Bien que des complications soient décrites dans la littérature, les spécialistes sont d'avis que la fréquence à laquelle elles surviennent est difficile à déterminer. Par principe de précaution, ils soulignent qu'il est préférable d'observer les femmes lors d'un traitement administré tardivement pendant la grossesse. Toutefois, l'hospitalisation n'est peut-être pas requise, en particulier si la personne peut se diriger rapidement vers un hôpital en présence de fièvre, de contractions ou d'une diminution des mouvements du fœtus, dans les 24 heures après le traitement. Enfin, les spécialistes soulignent que ces précautions ne sont basées sur aucune donnée scientifique et qu'il n'existe pas de preuve que la réaction de Jarisch-Herxheimer soit plus fréquente à un moment particulier de la grossesse.

Enfin, les parties prenantes consultées confirment qu'aucun traitement n'est prescrit, dans la pratique, pour prévenir la réaction de Jarisch-Herxheimer. En lien avec l'usage des antipyrétiques pour la gestion des symptômes, ils rappellent néanmoins que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter après 20 semaines de grossesse [FDA, 2022].

INFORMATION RETENUE – PRINCIPES DE TRAITEMENT

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents pour soutenir la pratique :

Réactions au traitement

- Une **réaction de Jarisch-Herxheimer** peut survenir, dans les premières heures qui suivent l'administration de l'antibiothérapie; elle s'atténue généralement dans les 24 heures :
 - commune en cas de syphilis PRÉCOCE, elle peut néanmoins survenir à n'importe quel stade de l'infection;
 - elle est généralement non cliniquement significative, sauf chez la femme enceinte ou en cas d'atteinte neurologique;
 - le cas échéant, elle se manifeste par une affection fébrile aiguë accompagnée de céphalées, de myalgies, de fièvre, de frissons, d'arthralgies, de mal de gorge ou de malaise;
 - cette réaction ne représente pas une allergie à la pénicilline;
 - des antipyrétiques peuvent être utilisés pour le traitement symptomatique (acétaminophène/AINS);
 - chez la femme enceinte, la **réaction de Jarisch-Herxheimer** peut entraîner une détresse fœtale et un travail prématuré.
- La présence de fièvre, de contractions ou d'une diminution des mouvements du fœtus, dans les 24 heures après le traitement, est un motif de consultation à mentionner à la personne.

2.5.10 Information complémentaire en lien avec les traitements pharmacologiques

Selon certains guides de pratique clinique, le remplacement d'une partie du diluant par une solution de lidocaïne à 1 % sans épinéphrine peut contribuer à réduire l'inconfort associé à l'injection et, en cas de syphilis tardive, à améliorer l'observance des doses subséquentes de pénicilline [Janier *et al.*, 2021; KCE, 2019]. De plus, le KCE précise qu'il est préférable d'administrer la dose de 2,4 millions d'unités de pénicilline G benzathine en deux injections de 1,2 million d'unités dans des endroits séparés (par exemple dans chaque fesse ou chaque cuisse - aucun autre muscle) [KCE, 2019]. Dans ce guide, il est également mentionné de conseiller à la personne de marcher pendant 30 minutes pour aider le produit à se résorber dans le muscle [KCE, 2019].

Au Québec, selon les experts consultés lors des travaux, la lidocaïne ne constitue pas un diluant pour la pénicilline G benzathine, qui se présente par ailleurs sous une forme déjà diluée. Dans certaines régions, les professionnels de la santé consultés mentionnent que la pénicilline G benzathine est disponible en deux seringues de 1,2 million d'unités chacune prêtes pour l'injection.

2.6 Prise en charge

2.6.1 Déclaration obligatoire

La syphilis, en particulier la syphilis précoce, la syphilis congénitale et la neurosyphilis, fait l'objet d'une notification obligatoire à l'autorité nationale compétente, selon la majorité des guides de pratique clinique, qui couvrent notamment la plupart des pays européens, les États-Unis, l'Australie et la Nouvelle-Zélande [Birrell *et al.*, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Au Canada, la syphilis infectieuse (primaire, secondaire et latente précoce) ainsi que la syphilis congénitale sont des maladies à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et tous les territoires et les cas sont rapportés auprès de l'Agence de la santé publique du Canada [ASPC, 2021]. La syphilis non infectieuse (latente tardive, cardiovasculaire et neurosyphilis) peut être une maladie à déclaration obligatoire dans certaines provinces et certains territoires [ASPC, 2021]. Selon le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec, pour la déclaration d'un cas de syphilis, les renseignements à fournir incluent notamment le stade de la maladie (primaire, secondaire, latente de moins ou de plus d'un an, congénitale, tertiaire ou d'une autre forme) et les renseignements sur les dons et les réceptions de sang, de produits sanguins, de tissus ou d'organes [MSSS, 2022b]. La déclaration doit être effectuée à l'aide du formulaire AS-770⁷. Pour de l'information additionnelle sur la déclaration obligatoire, le *Guide québécois de dépistage des ITSS* peut également être consulté [MSSS, 2019a].

⁷ Information disponible sur le site du MSSS : [Démarche pour les médecins - Maladies à déclaration obligatoire \(MADO\) et signalements en santé publique - Professionnels de la santé - MSSS \(gouv.qc.ca\)](#).

INFORMATION RETENUE – PRISE EN CHARGE – MADO

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents pour soutenir la pratique :

Maladie à déclaration obligatoire

- La syphilis est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) par le clinicien à la direction de santé publique régionale. Pour ce faire, remplir le formulaire de déclaration d'une maladie/infection/intoxication à déclaration obligatoire (MADO) selon la Loi sur la santé publique [AS-770](#).
 - Rappeler à la personne que la syphilis fait l'objet d'une déclaration obligatoire à la direction de santé publique et qu'elle pourrait être contactée pour une enquête épidémiologique.
- Pour un cas de syphilis, les renseignements à fournir incluent notamment :
 - Les renseignements sur le don et la réception de sang, de produits sanguins, de tissus ou d'organes;
 - L'information sur le stade de la maladie (p. ex. PRIMAIRE, SECONDAIRE, LATENTE de moins ou de plus d'un an, LATENTE DE DURÉE INDÉTERMINÉE, CONGÉNITALE, TERTIAIRE, NEUROSYPHILIS).
- Pour de l'information sur la déclaration obligatoire, consulter le [site du MSSS](#) ou le [Guide québécois de dépistage des ITSS](#).

2.6.2 Gratuité de la médication

Au Québec, la syphilis fait partie des infections visées par le Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmises sexuellement et par le sang⁸. Ce programme s'adresse aux personnes atteintes de syphilis et à celles qui ont été en contact avec une personne atteinte. Il permet de se procurer gratuitement les médicaments prescrits pour traiter l'infection. Le médecin traitant doit rédiger une ordonnance médicale comprenant, outre les renseignements habituels, un code qui renvoie au programme de gratuité des médicaments pour le traitement des ITSS, soit Code K : cas-index ou Code L : cas contact.

⁸ Information disponible sur le site de la RAMQ : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/programmes-aide/acces-gratuit-a-medicaments> et sur le site de l'INSPQ : <https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/programme-de-gratuite-des-medicaments-pour-le-traitement-des-itss>.

INFORMATION RETENUE – PRISE EN CHARGE – GRATUITÉ DE LA MÉDICATION

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le message clé suivant a été jugé pertinent pour soutenir la pratique :

Gratuité de la médication

- Pour les personnes inscrites au régime d'assurance maladie du Québec (RAMQ) et détentrices d'une carte d'assurance maladie, d'un carnet de réclamation ou d'une preuve temporaire d'admissibilité aux médicaments valides, inscrire sur l'ordonnance le code **K** (pour la personne atteinte) ou le code **L** (pour les partenaires).

2.6.3 Intervention auprès de la personne atteinte

Plusieurs guides de pratique clinique détaillent les services dont les personnes atteintes de syphilis devraient bénéficier. Lors de la prise en charge de cette population, il est premièrement recommandé de recueillir et de procéder à l'anamnèse médicale et sexuelle de la personne, y compris tout antécédent de traitement antérieur, afin d'établir un diagnostic adéquat, qu'il soit basé sur une approche syndromique ou sur des résultats de tests de laboratoire [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; NZSHS, 2020b]. La personne devrait ensuite recevoir un traitement efficace ainsi que des conseils sur l'observance au traitement [WHO, 2021].

Dans plusieurs guides, il est recommandé de fournir à la personne atteinte de syphilis une éducation sanitaire et des conseils sur l'infection et la réduction des risques [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021]. L'éducation sanitaire devait notamment inclure l'information relative au délai d'abstinence [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; KCE, 2019]. Ce délai est variable parmi les guides de pratique clinique. Bien que, selon le NSW, les cas de syphilis précoce soient rendus non infectieux cinq jours après l'administration d'une dose de pénicilline G benzathine, plusieurs auteurs conseillent de mentionner aux personnes atteintes de syphilis précoce de s'abstenir de tout rapport sexuel jusqu'à sept jours après le début du traitement afin de se garder une marge de sécurité [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; KCE, 2019]. Il s'agit d'une recommandation faible basée sur un niveau de preuve scientifique très faible selon le guide du KCE. L'ASPC précise également que les personnes traitées par la doxycycline ou la ceftriaxone peuvent prendre plus de temps avant de devenir non contagieuses et suggère d'avertir ces personnes de s'abstenir de toute relation sexuelle avant la fin du traitement et, idéalement, pendant sept jours après la fin de celui-ci [ASPC, 2021]. De plus, certains guides recommandent d'informer les personnes chez qui une syphilis est soupçonnée ou confirmée de l'importance, pour toutes les personnes qui présentent des lésions potentiellement infectieuses, de s'abstenir de toute relation sexuelle jusqu'à la résolution complète des symptômes, voire jusqu'à deux semaines après la résolution de ces derniers [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021]. L'ASHM recommande également de conseiller aux personnes

d'éviter les rapports sexuels avec les partenaires des 3 derniers mois (pour les personnes atteintes de syphilis primaire), des 6 derniers mois (pour les personnes atteintes de syphilis secondaire) ou des 12 derniers mois (en cas de syphilis latente précoce), et ce, jusqu'à ce que ces partenaires aient été testés et traités si nécessaire [ASHM et NZSHS, 2021].

Dans le cadre de la prise en charge, il est également fréquemment recommandé, dans les lignes directrices, de promouvoir ou d'offrir à la personne atteinte de syphilis des interventions préventives pour les autres ITSS [ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. L'OMS rappelle que ces interventions préventives incluent notamment des préservatifs et la prophylaxie préexposition pour le VIH. De plus, selon l'ASPC, les personnes dont la sérologie est réactive pour la syphilis devraient passer un dépistage du VIH, car l'infection par le VIH peut influencer sur le traitement et le suivi recommandés [ASPC, 2021]. Pour plus d'information, se référer à la section *Mesures préventives* ([section 2.9](#)) du présent rapport.

Comme pour toute ITSS, l'encouragement à informer les partenaires sexuels représente une partie importante de la prise en charge des personnes atteintes de syphilis [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021]. Pour plus d'information, consulter la section *Intervention auprès des partenaires* ([section 2.6.4](#)) du présent rapport.

Certains guides de pratique clinique soulignent l'importance d'effectuer un suivi clinique et sérologique adéquat afin de surveiller la réponse au traitement. [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021; WHO, 2021]. Les personnes doivent être informées, selon le guide du NSW, qu'elles peuvent continuer à avoir un résultat de test tréponémique positif à vie (même après un traitement réussi) et, selon les auteurs du guide publié par le BMJ, que les tests tréponémiques vont révéler une syphilis précédemment traitée [Salazar et Cruz, 2022; NSW, 2021].

Enfin, la majorité des guides de pratique clinique rappellent aux professionnels de la santé l'importance d'informer les personnes, plus particulièrement celles atteintes de syphilis précoce, des réactions possibles au traitement, y compris la réaction de Jarisch-Herxheimer [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Pour de l'information détaillée sur la réaction de Jarisch-Herxheimer, y compris chez les femmes enceintes, voir la [section 2.5.9](#) du présent rapport.

Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux confirment que la prise en charge des personnes atteintes de syphilis doit intégrer un historique médical et sexuel, un diagnostic, un traitement et un suivi adéquats. De plus, la prise en charge devrait aussi inclure de l'éducation sanitaire et des conseils sur l'infection (transmission, prévention et complications) et la réduction des risques, la promotion ou l'offre d'autres interventions préventives et un counseling sur l'importance d'informer les partenaires.

Puisque le VIH demeure une préoccupation importante, les experts consultés rappellent l'importance de son dépistage chez les personnes qui obtiennent un résultat sérologique positif pour la syphilis. Toutefois, dans certaines régions du Québec, y compris au

Nunavik, bien que le nombre de cas de syphilis infectieuse soit élevé, le nombre de cas de VIH ne l'est pas. Ainsi, comme mentionné dans les GPC et lignes directrices, les experts consultés sont d'avis qu'**un diagnostic de syphilis infectieuse représente une indication pour discuter avec la personne de la prophylaxie préexposition (PPrE) pour le VIH**, chez les personnes qui présentent des facteurs de risque. Pour plus d'information sur la PPrE, on peut consulter le guide pour les professionnels de la santé au Québec intitulé *La prophylaxie préexposition au virus de l'immunodéficience humaine*⁹.

En conformité avec les lignes directrices et les GPC, les cliniciens et experts rappellent l'importance d'informer les personnes atteintes de syphilis des réactions possibles au traitement (au besoin, voir la [section 2.5.9](#) du présent rapport). De plus, ils mentionnent que la personne doit être informée de la déclaration obligatoire de la syphilis auprès de la direction de santé publique régionale et de la possibilité qu'elle soit contactée pour une enquête épidémiologique (au besoin, voir la [section 2.6.1](#) du présent rapport). Ils rappellent également qu'en cas de syphilis, toutes les directions de santé publique effectuent une intervention lorsque l'infection a été déclarée par le clinicien. Ainsi, ils soulignent que les cliniciens peuvent, dans le cadre d'une déclaration de cas, obtenir du soutien pour l'intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une ITSS et auprès de leurs partenaires. Dans le cadre de cette intervention préventive, la personne devrait notamment être informée du délai d'abstinence conseillé et être encouragée à informer ses partenaires. Des ressources¹⁰ et des outils (par exemple, *Entre caresses et baisers, une ITSS s'est faufilée... Il faut en parler*)¹¹ sont par ailleurs disponibles pour soutenir les cliniciens et les personnes atteintes de syphilis dans cette démarche (voir également l'[annexe E](#) du présent rapport).

Enfin, le suivi et la répétition des tests sérologiques sont relevés par les cliniciens et experts consultés. Ils rappellent qu'il est crucial de sensibiliser la personne atteinte de syphilis à l'importance du suivi pour surveiller la réponse au traitement. De plus, dans le cadre de leur pratique, ils indiquent aux personnes atteintes de syphilis qu'il est important de demander, à tout clinicien impliqué dans un dépistage ultérieur de syphilis, de vérifier les résultats sérologiques antérieurs afin de bien interpréter les résultats obtenus. Ils rappellent également à la personne que le résultat du TT peut rester positif à vie et que le résultat du TNT peut prendre un certain temps à se stabiliser.

2.6.3.1 Femmes enceintes

Les interventions préconisées pour les personnes atteintes de syphilis, mentionnées dans la section précédente, sont également applicables aux femmes enceintes.

⁹ Disponible sur le site du MSSS : [La prophylaxie préexposition au virus de l'immunodéficience humaine : Guide pour les professionnels de la santé du Québec - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux \(gouv.qc.ca\)](#).

¹⁰ Ressources disponibles sur le site du MSSS : [Site Internet, dépliants et brochures à l'intention des patients – Intervention préventive relative aux ITSS - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux \(gouv.qc.ca\)](#).

¹¹ Outils disponibles sur le site du MSSS : [Ressources – Intervention préventive relative aux ITSS - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux \(gouv.qc.ca\)](#).

Toutefois, cette population particulière requiert une prise en charge adaptée. En effet, une issue de grossesse positive requiert une approche multidisciplinaire coordonnée incluant notamment une expertise en obstétrique, en pédiatrie et en immunologie-infectiologie [NZSHS, 2020b]. Chez les femmes enceintes, les CDC rappellent l'importance de rechercher l'information sur les comportements à risque en cours ainsi que sur le traitement des partenaires sexuels afin d'évaluer le risque de réinfection [Workowski *et al.*, 2021].

La prise en charge doit également inclure une évaluation échographique du fœtus pour la recherche d'une syphilis congénitale [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Cette recommandation est applicable, selon les guides, lorsque la syphilis est diagnostiquée au cours de la seconde moitié de la grossesse ou chez les femmes enceintes de plus de 20 semaines. Toutefois, certains guides précisent que l'évaluation échographique pour la recherche d'une syphilis congénitale ne doit pas retarder le traitement [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Par ailleurs, selon l'ASPC, le traitement peut être effectué en ambulatoire si l'échographie est normale. Cependant, il est important de noter qu'un examen échographique normal ne permet pas d'exclure une infection congénitale [NZSHS, 2020b]. Selon le guide de la NZSHS, puisque le risque de syphilis congénitale chez les bébés nés de femmes traitées pendant la grossesse se situe entre 1 et 2 %, ces derniers doivent être évalués à la naissance [NZSHS, 2020b]. Certains guides recommandent également d'organiser les tests de naissance et postnataux de la mère et l'examen clinique du bébé à l'accouchement [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021].

Selon le guide sur les femmes enceintes produit par la NZSHS, les femmes qui ont été adéquatement traitées pour la syphilis avant la grossesse n'ont pas besoin d'un traitement supplémentaire ou d'une évaluation pour elles-mêmes ou pour leurs nouveau-nés si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- un traitement à la pénicilline ou à la doxycycline adéquat pour le stade de l'infection a été administré avant la grossesse;
- le traitement administré peut être vérifié dans le dossier médical; un traitement rapporté verbalement ne devrait pas être considéré comme une confirmation de thérapie adéquate pour le stade de l'infection;
- le traitement a été complété avant la grossesse en cours;
- une réponse sérologique adéquate est documentée et, en cas de cicatrice sérologique, le titre du TNT est régulièrement stable et inférieur à 1:4;
- il n'y a pas de suspicion clinique d'infection syphilitique pendant la grossesse en cours.

La prise en charge des femmes enceintes en tant que partenaires sexuelles de cas de syphilis infectieuse n'a pas été étudiée selon le guide publié par la NZSHS [NZSHS, 2020b]. Ces femmes devraient être prises en charge au cas par cas et le test de dépistage de la syphilis devrait être répété lorsqu'un tel cas se présente chez un professionnel de la santé [NZSHS, 2020b]. Si le test est négatif et que le dernier contact

sexuel remonte à plus de 90 jours, l'infection peut être exclue, mais la possibilité d'une réexposition lors de la grossesse en cours devrait être soigneusement examinée [NZSHS, 2020b]. Si le test est négatif et que le dernier contact sexuel remonte à moins de 90 jours, un traitement de syphilis précoce est recommandé en fonction du trimestre (1 ou 2 doses de pénicilline G benzathine) [NZSHS, 2020b]. De plus, si le test est réactif à un moment quelconque pendant la grossesse, le nouveau-né devrait également être testé [NZSHS, 2020b]. Enfin, selon la NZSHS, le suivi des femmes enceintes traitées en tant que contacts sexuels et qui peuvent avoir incubé la syphilis avant que le test ne soit réactif est inconnu. Ces femmes doivent subir un nouveau test de dépistage de la syphilis après la période d'incubation (3 mois) et éventuellement au moment de l'accouchement.

Selon le Comité de périnatalité du Collège des médecins du Québec, chez les femmes enceintes pour lesquelles un diagnostic de syphilis est évoqué, présumé ou confirmé, il est indiqué de consulter les spécialistes en la matière afin d'agir rapidement pour élaborer un plan d'investigation, de traitement et de suivi. Ce comité rappelle également l'importance de notifier et d'évaluer les partenaires, notamment pour prévenir une réinfection, et précise par ailleurs qu'il est essentiel d'élaborer, avant la naissance, un plan pour la prise en charge du nouveau-né, et ce, en collaboration avec l'équipe de professionnels impliqués dans l'accouchement et dans le suivi néonatal [CMQ, 2019].

Pour les femmes enceintes, conformément aux recommandations des GPC et lignes directrices, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux précisent qu'une consultation avec un spécialiste et une prise en charge multidisciplinaire sont effectuées. De plus, ils confirment que les femmes enceintes atteintes de syphilis bénéficient d'un suivi en clinique de grossesse à risque élevé (GARE), qui comprend notamment une échographie standard et des échographies morphologiques supplémentaires. Les spécialistes consultés rappellent également la nécessité d'effectuer, dans le cadre de la prise en charge des femmes enceintes, une évaluation échographique du fœtus pour rechercher une syphilis congénitale. Dans certaines régions du Québec, les professionnels de la santé interrogés précisent à ce sujet que les femmes enceintes peuvent être orientées vers des centres plus spécialisés pour des examens ou une prise en charge complémentaires, bien qu'une partie des échographies soit parfois effectuée au centre hospitalier le plus proche. Enfin, il a été souligné qu'il est primordial de rappeler aux femmes enceintes l'importance du suivi pour s'assurer que la réponse au traitement est adéquate, mais aussi qu'il est nécessaire d'évaluer le nouveau-né afin de déterminer le besoin de traitement chez ce dernier.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – INTERVENTION AUPRÈS DE LA PERSONNE ATTEINTE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Prise en charge

- En plus d'un historique médical et sexuel, d'un diagnostic, d'un traitement et d'un suivi adéquat, la prise en charge devrait intégrer les éléments suivants :
 - la promotion ou l'offre d'autres interventions préventives;
 - un counseling sur l'importance d'informer les partenaires;
 - de l'éducation et des conseils sur l'infection (transmission, prévention et complications) et la réduction des risques :
 - conseiller aux personnes atteintes de syphilis PRÉCOCE de s'abstenir de tout rapport sexuel jusqu'à une semaine après le début du traitement **ET** jusqu'à la résolution des symptômes en présence de lésions potentiellement infectieuses;
 - **souligner l'importance du suivi et de la répétition des analyses sérologiques** pour surveiller la réponse au traitement;
 - informer la personne qu'elle peut continuer à avoir un résultat de test tréponémique positif à vie, même après un traitement efficace, et que le titre du TNT peut demeurer réactif pendant une période prolongée;
 - informer la personne des pratiques sexuelles à risques réduits et de l'importance d'utiliser de façon constante une protection de barrière.
- La direction de santé publique régionale peut soutenir l'équipe clinique pour l'intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une ITSS et auprès de leurs partenaires.
- Pour des ressources complémentaires sur la prise en charge, consulter l'[annexe E](#) du présent rapport.

Considérations relatives au VIH

- En présence d'une sérologie réactive pour la syphilis, **un dépistage du VIH devrait être effectué.**
 - La **prophylaxie préexposition (PPrE)** devrait être discutée avec les personnes à risque de contracter le VIH.

Prise en charge des femmes enceintes

- **Une consultation spécialisée est requise.**
- Une évaluation échographique du fœtus pour la recherche de syphilis CONGÉNITALE doit être effectuée (voir la [section 2.4.1.9](#) du présent rapport).
- Avant la naissance, un plan pour la prise en charge du nouveau-né devrait être élaboré en collaboration avec l'équipe de professionnels impliqués dans l'accouchement et dans le suivi néonatal.

Information à transmettre à la personne atteinte de syphilis

Réaction au traitement

- Informer la personne des réactions possibles au traitement, y compris la réaction de Jarisch-Herxheimer, et des actions à poser le cas échéant. Préciser que cette réaction ne représente pas une allergie à la pénicilline.
- Chez la femme enceinte, mentionner que la présence de fièvre, de contractions ou d'une diminution des mouvements du fœtus, dans les 24 heures après le traitement, est un motif de consultation.

Maladie à déclaration obligatoire

- Rappeler que la syphilis fait l'objet d'une déclaration obligatoire à la direction de la santé publique et que la personne pourrait être contactée pour une enquête épidémiologique.

Éducation et conseils sur l'infection et la réduction des risques

- Au besoin, lui transmettre les ressources additionnelles suivantes :
 - [Ressources – Intervention préventive relative aux ITSS](#)
- Au besoin, lui suggérer les ressources suivantes :
 - [Site Internet, dépliants et brochures à l'intention des patients](#) (p. ex. *Entre caresses et baisers, une ITSS s'est faufilée... Il faut en parler*).

2.6.4 Intervention auprès des partenaires

Selon certains guides, en cas de syphilis précoce, l'infection est susceptible d'être transmise à 30 à 60 % des partenaires sexuels [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. La recherche et la notification des partenaires sont donc essentielles au contrôle de la syphilis et ont comme objectif de réduire la transmission de la maladie en offrant le dépistage et en fournissant un traitement empirique [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021]. Cela permet entre autres d'identifier les personnes infectées asymptomatiques, de réduire la charge de morbidité dans la communauté et de délimiter les réseaux de risques sexuels pertinents [Janier *et al.*, 2021]. Chez les femmes enceintes, la recherche et la notification des partenaires sont également importantes pour minimiser le potentiel de réinfection, qui représente une menace sérieuse pour le

nouveau-né [NSW, 2021]. Il existe plusieurs approches pour notifier les partenaires et l'OMS rappelle que, quelle que soit la méthode de notification et de traitement utilisée, la confidentialité, le non-jugement et l'absence de coercition doivent être respectés [Janier *et al.*, 2021; WHO, 2021].

Pour être efficace, la prise en charge des partenaires devrait comprendre une évaluation clinique et sérologique, une prise en charge complète de leur santé reproductive ainsi qu'une thérapie antimicrobienne [ASPC, 2021; NSW, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. De plus, l'importance du suivi et de la répétition des tests sérologiques de la syphilis pour surveiller la réponse au traitement est soulignée dans quelques guides [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021]. Enfin, le guide du NSW rappelle que les contacts de la personne atteinte de syphilis précoce doivent être informés de la nature infectieuse de la maladie, de la possibilité qu'ils soient infectés et infectieux, même en l'absence de symptômes, et de la nécessité de s'abstenir de toute activité sexuelle quelques jours après avoir reçu un traitement empirique ou le temps d'obtenir un résultat sérologique négatif [NSW, 2021].

2.6.4.1 Personnes à joindre et à dépister selon le stade de la maladie (période de traçabilité)

Les contacts sexuels doivent inclure, selon les précisions de certains guides, toutes les personnes qui ont eu des rapports oraux, génitaux ou anaux avec une personne qui a une syphilis infectieuse probable ou confirmée, et ce, qu'une protection de barrière ait été utilisée ou non [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021].

Certains guides fournissent des repères afin d'identifier plus précisément les partenaires sexuels des personnes atteintes de syphilis qui sont considérés comme à risque d'infection et qui doivent être informés, confidentiellement, de l'exposition et de la nécessité d'une évaluation. À ce sujet, l'ASPC rappelle que la période de traçabilité comprend la période précédant l'apparition des symptômes ou, chez une personne asymptomatique, la date du prélèvement de l'échantillon.

Syphilis primaire

Pour les cas de syphilis primaire, les guides recommandent de rechercher et de notifier les partenaires sexuels dans les trois mois (plus la durée des symptômes) avant le diagnostic [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. En cas d'incertitude, le guide du NSW mentionne de rechercher les contacts dans les six mois précédant les symptômes [NSW, 2021].

Syphilis secondaire

Pour les cas de syphilis secondaire, les contacts sexuels devraient être recherchés et notifiés dans une période de six mois, plus la durée des symptômes, précédant le diagnostic de la personne infectée [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. En cas d'incertitude, le guide du NSW précise de rechercher les contacts dans les 12 mois précédant les

symptômes et, en cas de syphilis secondaire associée à une rechute clinique, l'IUSTI souligne que la notification pourrait devoir s'étendre jusqu'à 2 ans [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021]

Syphilis latente précoce ou syphilis probable

Pour les cas de syphilis latente précoce ou, selon le guide du NSW, pour les cas de syphilis probable, la recherche et la notification des partenaires devraient être effectuées de façon à couvrir une période d'une année avant le diagnostic [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. La notification pourrait devoir s'étendre jusqu'à deux ans selon l'IUSTI, ou jusqu'au dernier test négatif selon l'ASHM [ASHM et NZSHS, 2021; Janier *et al.*, 2021].

Syphilis latente tardive ou syphilis tertiaire

Pour les cas de syphilis latente tardive ou de syphilis tertiaire, la majorité des guides recommandent d'évaluer les partenaires de longue durée [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon l'ASPC, la décision d'effectuer un dépistage chez ces sujets contacts dépend de la durée estimée de l'infection du cas index. Le guide de l'ASHM recommande également de tester le ou les partenaires actuels et, en cas de doute entre une syphilis latente précoce ou une syphilis latente tardive, de rechercher les contacts comme pour la syphilis latente précoce [ASHM et NZSHS, 2021].

Stade indéterminé et prolongation de la période de traçabilité

Lorsque le stade de la syphilis est indéterminé, l'ASPC et l'ASHM recommandent de consulter un collègue expérimenté dans la prise en charge de la syphilis afin d'obtenir des conseils [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. De plus, lorsque le cas index mentionne ne pas avoir eu de partenaire pendant la période de traçabilité recommandée, l'ASPC précise d'aviser le dernier partenaire [ASPC, 2021]. Si tous les partenaires retrouvés, selon la période recommandée, obtiennent un résultat sérologique négatif, l'ASPC recommande également d'aviser tous les partenaires précédant la période de traçabilité [ASPC, 2021].

Au Québec, l'information sur les personnes à rechercher et à contacter en cas de syphilis est détaillée dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS* [MSSS, 2019a]. De plus, l'outil *Soutenir la personne atteinte d'une ITSS pour qu'elle avise ses partenaires : quatre étapes*¹² précise les partenaires à joindre en fonction de la période de contagiosité et propose des moyens pour préparer la personne atteinte pour qu'elle avise ses partenaires [MSSS, 2019b]. Un extrait des recommandations du MSSS sur les contacts sexuels à rechercher est présenté à l'[annexe E](#) du présent rapport. Ces recommandations ne contiennent toutefois pas d'information quant aux partenaires à rechercher en cas de syphilis latente de durée indéterminée. Questionnées à ce propos,

¹² Disponible sur le site du MSSS : [Soutenir la personne atteinte d'une ITSS pour qu'elle avise ses partenaires : quatre étapes - Intervention préventive relative aux ITSS - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux \(gouv.qc.ca\)](#).

certaines parties prenantes affirment qu'elles privilégient l'approche la plus prudente. Ainsi, en cas de syphilis latente de durée indéterminée, elles identifient les partenaires et interviennent auprès d'eux comme pour la syphilis précoce, soit 12 mois avant le prélèvement. D'autres au contraire utilisent le titre du TNT pour guider la démarche de notification dans une situation d'imprécision quant au stade du cas index. Cette démarche repose sur le fait que, dans ce contexte, on recherche les partenaires qui ont pu être exposés alors que le cas index était en phase infectieuse. Ainsi, puisqu'un titre de TNT élevé (un seuil de 1:32 est utilisé sur la base d'un consensus d'experts) peut signifier une infection active, il apparaît cliniquement pertinent de rechercher les partenaires de la dernière année lorsque le titre du TNT est supérieur à 1:32. Les experts consultés dans le cadre des travaux mentionnent qu'il est souvent difficile pour le médecin de retrouver les partenaires, car ils peuvent être anonymes et multiples. Les personnes atteintes de syphilis avertissent donc leurs partenaires et ces derniers se présentent en clinique pour un dépistage et un traitement, le cas échéant. Il arrive toutefois que les personnes atteintes soient en mesure de fournir suffisamment d'information pour que le médecin traitant prépare une ordonnance pour les contacts. Certains experts mentionnent néanmoins offrir un traitement pour le partenaire uniquement après une évaluation préalable. Les professionnels consultés précisent également que les contacts peuvent être pris en charge par le médecin traitant (ou l'infirmier(ère) praticien(enne)) spécialisé(e) de la personne atteinte ou par leur propre médecin traitant. Ils rappellent aussi la responsabilité, pour la personne atteinte de syphilis, de rechercher ses contacts et soulignent le rôle de soutien que le médecin peut exercer sur ce plan.

2.6.4.2 Traitement des partenaires

Alors que l'ASPC recommande de traiter les sujets contacts de nature sexuelle dont la sérologie est réactive, dans certaines conditions, un traitement épidémiologique immédiat (ou traitement empirique) doit être envisagé, et ce, en particulier chez les partenaires enceintes selon l'IUSTI. De même, ces auteurs précisent également d'envisager un tel traitement, sauf lorsque les contacts sont capables de se présenter régulièrement pour exclure la syphilis par un examen clinique et sérologique (à 0, 6 semaines et 3 à 6 mois) [Janier *et al.*, 2021]. Les auteurs du guide publié par le BMJ soulignent toutefois que les avantages du traitement et les risques, y compris un traitement potentiellement inutile, doivent être discutés avec la personne [Salazar et Cruz, 2022]. Les principales indications relatives au traitement des partenaires sont présentées ci-dessous.

Syphilis précoce (primaire, secondaire ou latente précoce)

Dans le cas de la syphilis précoce, la majorité des guides de pratique et lignes directrices recommandent l'administration d'un traitement empirique pour les partenaires qui ont eu des contacts sexuels avec une personne atteinte dans les 90 jours précédant le diagnostic [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Ce traitement est particulièrement recommandé si les contacts risquent d'être incapables de subir un dépistage ou s'ils risquent d'être perdus au suivi selon l'ASPC. De plus, la majorité des guides recommandent de traiter

les contacts sans attendre le résultat du test sérologique et sans égard au résultat obtenu [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon les auteurs du guide publié par le BMJ, un traitement épidémiologique sans égard au résultat sérologique est notamment justifié par la possibilité d'une infection syphilitique malgré un résultat sérologique non réactif chez les contacts de moins de 90 jours [Salazar et Cruz, 2022].

Pour les personnes qui ont eu des contacts sexuels avec un cas de syphilis précoce plus de 90 jours avant le diagnostic, le traitement doit être retardé jusqu'à ce que la sérologie soit disponible [ASHM et NZSHS, 2021]. Il est toutefois recommandé d'envisager un traitement empirique (traitement présomptif pour une syphilis précoce) si les résultats des tests sérologiques ne sont pas immédiatement disponibles et si la possibilité de suivi est incertaine [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Si les tests sérologiques sont positifs, les guides précisent que le traitement doit être basé sur l'évaluation clinique et sérologique et sur le stade de la syphilis [ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, si les tests sérologiques sont négatifs, aucun traitement n'est nécessaire [Workowski *et al.*, 2021].

Syphilis latente tardive ou de durée indéterminée

Selon les guides de pratique clinique, les partenaires sexuels à long terme des personnes qui ont une syphilis latente tardive doivent être évalués cliniquement et par sérologie et traités sur la base des résultats de l'évaluation [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Toutefois, selon le guide de la NZSHS, il est possible de traiter empiriquement certains cas de syphilis dont la date d'infection est inconnue, indépendamment d'une sérologie négative.

Selon les CDC et l'ASPC, dans certaines régions, ou parmi les populations qui présentent des taux élevés d'infection par la syphilis, il est recommandé de notifier et de traiter de façon présomptive (traitement présomptif pour une syphilis précoce) les partenaires sexuels des personnes atteintes d'une syphilis de durée inconnue qui présentent des titres élevés de tests sérologiques (supérieurs à 1:32), car ces titres élevés peuvent indiquer une syphilis précoce [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Femmes enceintes

Selon les guides de pratique clinique retenus, les partenaires des femmes enceintes atteintes de syphilis sont une priorité; ils devraient être évalués, testés et traités de façon présomptive le plus rapidement possible afin de prévenir la réinfection pendant la grossesse [ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Traitement épidémiologique recommandé

Selon la majorité des guides, le traitement de première intention pour les partenaires est une dose unique de 2,4 millions d'unités de pénicilline G benzathine, administrée par voie intramusculaire [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021]. Les auteurs du guide publié par le BMJ précisent que l'administration, deux fois

par jour, de 100 mg de doxycycline peut être employée en deuxième intention de traitement [Salazar et Cruz, 2022].

En conformité avec les GPC et les lignes directrices, les experts et cliniciens consultés confirment qu'un traitement pour une syphilis précoce (une dose unique de pénicilline G benzathine) est administré de façon empirique chez les partenaires qui ont eu un rapport sexuel avec une personne atteinte de syphilis précoce ou de durée indéterminée. Pour les partenaires qui ont eu un rapport sexuel avec une personne atteinte de syphilis tardive, ils confirment également qu'une évaluation clinique et sérologique est requise et que le traitement est administré selon les résultats obtenus lors de cette évaluation.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – INTERVENTION AUPRÈS DES PARTENAIRES

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Prise en charge

- La prise en charge nécessite une **évaluation clinique et sérologique**. Un traitement empirique est parfois requis :
 - les contacts sexuels doivent inclure toutes les personnes qui ont eu des rapports oraux, génitaux ou anaux avec une personne qui a une syphilis PRÉCOCE probable ou confirmée, **qu'une protection de barrière ait été utilisée ou non** :
 - pour identifier les partenaires à informer confidentiellement de l'exposition et de la nécessité d'une évaluation, consulter l'[annexe E](#) du présent rapport ou se référer à l'outil [Soutenir la personne atteinte d'une ITSS pour qu'elle avise ses partenaires : quatre étapes](#).
- Le ou les contacts d'une personne atteinte de la syphilis PRÉCOCE doivent s'abstenir de toute activité sexuelle pendant 7 jours après avoir reçu un traitement empirique ou jusqu'à ce que leur sérologie syphilitique montre qu'ils n'ont pas été infectés.

Traitement

- Un traitement empirique immédiat (traitement présomptif pour une syphilis PRÉCOCE) doit être proposé aux personnes ayant eu des relations sexuelles avec :
 - une personne atteinte de syphilis PRÉCOCE ou DE DURÉE INDÉTERMINÉE au cours des 90 jours précédant le diagnostic, particulièrement si le suivi ne peut être assuré, et ce, sans égard au résultat sérologique obtenu;

- une personne atteinte de syphilis PRÉCOCE ou DE DURÉE INDÉTERMINÉE plus de 90 jours avant le diagnostic si les résultats des analyses sérologiques ne sont pas disponibles ou si la possibilité de suivi est incertaine.
- Les partenaires sexuels à long terme des personnes qui ont une syphilis LATENTE TARDIVE doivent être évalués cliniquement et par sérologie pour la syphilis et traités sur la base des résultats de l'évaluation.
- Les partenaires dépistés dont les résultats des analyses de laboratoire sont positifs doivent être traités.

2.7 Suivi

Le suivi des personnes atteintes de syphilis permet notamment de s'assurer que des mesures de notification des partenaires ont été prises, ou que du soutien est offert sur ce plan, et constitue un moment propice à l'éducation et au counseling des personnes en matière de prévention des ITSS. Le suivi permet aussi de confirmer l'adhésion de la personne au traitement et de répéter les tests sérologiques afin de surveiller la réponse au traitement [ASHM et NZSHS, 2021]. Cette dernière est évaluée, d'une part, en fonction du tableau clinique et, d'autre part, en fonction des variations du titre du TNT [ASPC, 2021]. Un suivi clinique et sérologique devrait donc être assuré afin de déterminer la réponse au traitement et de détecter les réinfections (recommandation forte, très faible niveau de preuve selon le KCE) [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Certains guides précisent également qu'un suivi clinique et sérologique étroit est essentiel chez les personnes chez qui une thérapie alternative (y compris la doxycycline et la ceftriaxone) est prescrite pour le traitement de la syphilis, et ce, en raison notamment des données d'efficacité limitées disponibles pour ces thérapies [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

2.7.1 Suivi sérologique

Puisqu'un TT peut rester positif à vie, même après un traitement efficace, une documentation appropriée est nécessaire pour éviter un retraitement inutile [Janier *et al.*, 2021]. Comme mentionné précédemment, les titres des TNT, eux, diminuent généralement après le traitement et peuvent devenir non réactifs avec le temps [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il est donc recommandé d'effectuer régulièrement des TNT jusqu'à ce que les résultats deviennent négatifs ou jusqu'à ce que le titre soit bas et stable, en comparaison avec le titre obtenu au moment du traitement [ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Des critères définitifs pour évaluer la guérison ou l'échec thérapeutique n'ont pas été bien établis, toutefois, selon la majorité des guides, une diminution de quatre fois du titre du TNT, après le traitement, indique une réponse adéquate au traitement [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. La réponse sérologique du TNT, après un

traitement, est variable et repose sur plusieurs facteurs, y compris le stade de l'infection (par exemple, aux stades précoces de la syphilis, les titres sont plus susceptibles de baisser de quatre fois et le test, de devenir non réactif) [ASPC, 2021; NSW, 2021]. La réponse au traitement est également susceptible de varier en fonction du titre initial du TNT (les titres plus faibles sont moins susceptibles de baisser de quatre fois, comparativement aux titres élevés) et en fonction d'un antécédent de traitement (les titres peuvent diminuer plus lentement chez une personne ayant déjà été traitée pour la syphilis) [ASPC, 2021].

Les parties prenantes consultées pendant les travaux rappellent l'importance d'effectuer un suivi clinique et sérologique adéquat chez les personnes atteintes de syphilis, et ce, notamment afin de surveiller la réponse au traitement et de permettre une interprétation plus juste des titres de TNT subséquents. De même, il permet d'éviter des retraitements inutiles. En effet, il a été mentionné, lors des consultations, qu'en raison d'un suivi sérologique non documenté ou non effectué, puisque l'interprétation des résultats sérologiques ne permet pas d'établir le diagnostic avec certitude, certaines personnes se voient administrer un retraitement qui pourrait potentiellement être inutile.

2.7.1.1 Fréquence du suivi

La fréquence recommandée pour effectuer le suivi sérologique est variable entre les guides de pratique clinique. En cas de syphilis précoce, la majorité des guides recommandent un suivi à 3, 6 et 12 mois [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Une évaluation plus fréquente qu'à 6 et 12 mois pourrait, selon les CDC, être prudente, en cas de syphilis précoce, si la possibilité de suivi est incertaine ou si une infection répétée représente une préoccupation clinique [Workowski *et al.*, 2021]. L'IUSTI et l'ASPC recommandent également un suivi sérologique à 1 mois, afin de s'assurer que le titre du TNT n'augmente pas [Janier *et al.*, 2021]. Selon les auteurs du guide publié par le BMJ, le titre du TNT devrait être mesuré tous les mois pendant trois mois, puis tous les trois mois par la suite [Salazar et Cruz, 2022].

Pour la syphilis latente, les CDC recommandent un suivi sérologique à 6, 12 et 24 mois [Workowski *et al.*, 2021].

En cas de syphilis tardive, le KCE recommande un suivi à 3, 6 et 12 mois alors que l'ASPC recommande plutôt un suivi à 12 et 24 mois [ASPC, 2021; KCE, 2019].

En cas de syphilis précoce, les experts consultés mentionnent que le suivi sérologique doit être effectué à 6 mois pour vérifier la réponse au traitement. Toutefois, ils précisent effectivement que, dans plusieurs publications, il est recommandé d'effectuer un suivi sérologique à 3 mois afin de s'assurer que le titre n'augmente pas. Dans la pratique, certains experts sont d'avis que le suivi à 3 mois est parfois utile pour revoir la personne et permettre de l'engager dans le processus de suivi. En cas de syphilis latente de durée indéterminée, les experts et cliniciens consultés sont d'avis qu'il est préférable d'effectuer un suivi plus rapproché, comme pour les cas de syphilis précoce. En cas de syphilis tardive, ils précisent qu'un suivi sérologique peut être indiqué à 3 ou 6 mois chez une

personne qui présente des facteurs de risque persistants, mais ils soulignent qu'un suivi est généralement effectué à 12 et 24 mois. Ils rappellent toutefois qu'il existe un risque de perdre la personne au suivi lorsque le délai est trop long (p. ex. liste d'attente).

2.7.1.2 Réponse attendue au traitement

En cas de syphilis précoce, la majorité des guides mentionnent qu'une diminution du titre du TNT de 4 fois, c'est-à-dire d'au moins 2 dilutions, par rapport au premier jour de traitement et qui survient dans une période de 6 à 12 mois représente une réponse adéquate au traitement [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. L'ASPC précise pour sa part qu'une diminution de 4 fois après 6 mois ou de 8 fois après 12 mois est attendue en cas de syphilis primaire. De plus, l'ASPC mentionne qu'une diminution de 8 fois après 6 mois ou de 16 fois après 12 mois est attendue en cas de syphilis secondaire et qu'une diminution de 4 fois après 12 mois est attendue en cas de syphilis latente précoce [ASPC, 2021]. Enfin, l'IUSTI souligne qu'un TNT négatif peut être obtenu chez un nombre important de personnes traitées pour une syphilis précoce après 1 à 2 ans et précise qu'un TNT négatif après le traitement est considéré comme la meilleure confirmation de la guérison [Janier *et al.*, 2021]. Toutefois, les personnes atteintes de syphilis de façon répétée sont moins souvent séronégatives [Janier *et al.*, 2021].

En cas de syphilis latente, selon certains guides, une diminution de 4 fois 24 mois après le traitement représente une réponse adéquate au traitement [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. La réponse sérologique des TNT est toutefois souvent absente selon l'IUSTI. Ces auteurs précisent que, chez les personnes atteintes de syphilis latente tardive (séronégatives pour le VIH) et qui présentent un résultat de TNT réactif qui demeure stable dans un intervalle de titres faibles, le suivi après le traitement n'est généralement pas indiqué (faible recommandation, très faible qualité de preuve) [Janier *et al.*, 2021].

Selon les CDC, il y a peu d'information disponible quant à la réponse clinique et au suivi des personnes qui sont atteintes de syphilis tertiaire. Une diminution du titre du TNT de 4 fois dans une période de 12 mois à partir du premier jour de traitement est jugée nécessaire pour démontrer une différence cliniquement significative entre deux résultats de TNT [Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019].

Selon les CDC, des réponses sérologiques atypiques, incluant par exemple des titres anormalement élevés, anormalement bas ou fluctuants, peuvent survenir, et ce, indépendamment du statut de co-infection avec le VIH [Workowski *et al.*, 2021].

Les avis colligés lors des consultations confirment également, conformément aux GPC et aux lignes directrices, qu'une diminution d'au moins 4 fois du titre du TNT représente une réponse sérologique adéquate au traitement, et ce, dans une période de 6 à 12 mois pour la syphilis précoce ou latente de durée indéterminée et de 12 à 24 mois pour la syphilis tardive. Ainsi, les titres du TNT doivent être surveillés jusqu'à ce qu'ils deviennent négatifs ou bas et stables.

2.7.1.3 Cicatrice sérologique

Chez certaines personnes, les titres peuvent diminuer de façon adéquate, sans toutefois devenir négatifs. De même, des titres de TNT faibles (c'est-à-dire inférieurs ou égaux à 1:4) peuvent persister pendant une longue période. Ces deux situations représentent ce qu'on appelle une cicatrice sérologique (de l'anglais *serofast*) [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Cela peut se produire jusque dans 25 % des cas, notamment chez les personnes qui présentent un titre initial élevé, lorsque la syphilis est diagnostiquée de façon tardive, ou en cas de réinfection [NSW, 2021]. Un suivi strict est recommandé par l'IUSTI, mais en l'absence de risque permanent, ces personnes doivent être considérées comme traitées avec succès [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021]. Les auteurs du guide publié par le BMJ ajoutent que ce titre devient le niveau de base à partir duquel une réinfection pourra être déterminée [Salazar et Cruz, 2022].

Questionnés sur la cicatrice sérologique, les cliniciens et experts consultés mentionnent qu'en l'absence de facteurs de risque, chez une personne qui présente une cicatrice sérologique, il n'est pas nécessaire d'effectuer de suivi rapproché. La décision quant à l'administration d'un traitement pharmacologique chez une personne qui présente un titre faible de TNT en présence d'un antécédent de traitement pour la syphilis, en particulier en l'absence de résultat sérologique antérieur (aucune valeur de référence), est complexe et le jugement clinique, combiné à une discussion avec la personne atteinte, est un aspect important pour décider de la marche à suivre. Pour les femmes enceintes, un retraitement est favorisé afin de minimiser les risques, mais il est nécessaire de mentionner à la personne que ce retraitement est potentiellement inutile. Dans d'autres circonstances, les experts précisent que certaines personnes préfèrent attendre trois à six mois et refaire une sérologie avant de recevoir un retraitement, alors que d'autres personnes préfèrent le retraitement immédiat. Certains cliniciens précisent également qu'ils reçoivent des personnes, dans le cadre de leur pratique, qui présentent des titres faibles, et ce, en présence d'une exposition continue ou de facteurs de risque. En conformité avec les recommandations québécoises¹³, ils rappellent l'importance d'effectuer un dépistage annuel de la syphilis chez les personnes qui présentent des facteurs de risque ou qui appartiennent à des groupes à risque, et ce, surtout en présence d'une cicatrice sérologique. En effet, en l'absence d'un suivi annuel, l'interprétation des résultats ultérieurs, chez ces personnes, complexifie la décision de traitement, puisqu'il est difficile de distinguer la cicatrice sérologique d'une réinfection potentielle.

¹³ [Guide québécois de dépistage des ITSS : Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux \(gouv.qc.ca\).](#)

2.7.1.4 Échec sérologique, réinfection ou rechute

Selon certains GPC et lignes directrices consultés, les professionnels de la santé devraient envisager la possibilité d'une réinfection, d'une rechute hypothétique ou d'un échec thérapeutique en présence, notamment, de l'une ou l'autre des situations suivantes [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021] :

- des symptômes ou signes persistants ou récurrents;
- une progression clinique;
- l'apparition de symptômes ou signes attribuables à une syphilis primaire ou secondaire après un traitement pour la syphilis latente;
- une réponse sérologique inadéquate suivant le traitement de la syphilis.

L'échec sérologique, ou la réponse sérologique inadéquate, est définie comme une diminution de moins de 4 fois du titre du TNT dans le délai recommandé pour le stade de la maladie [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Selon Janier et ses collaborateurs, chez environ 15 % des personnes atteintes de syphilis précoce et séronégatives pour le VIH, une diminution par quatre du titre du TNT n'est pas obtenue à 6 mois; ces personnes doivent être donc testées à nouveau à 12 mois [Janier *et al.*, 2021]. La gestion optimale des personnes qui ont une réponse sérologique inadéquate après le traitement de la syphilis précoce (absence d'une diminution d'au moins 4 fois du titre du TNT dans les 6 à 12 mois suivant le traitement) n'est pas claire, selon les CDC, qui précisent que ces personnes devraient minimalement obtenir des examens neurologiques supplémentaires, un suivi clinique et sérologique annuel et une réévaluation de l'infection par le VIH [Workowski *et al.*, 2021]. Lorsqu'un échec thérapeutique est suspecté, selon certains guides, une évaluation du LCR pourrait être envisagée, particulièrement lorsqu'un suivi ne peut être assuré (puisque l'échec du traitement peut être le résultat d'une infection du système nerveux central non reconnue), lorsque le titre du TNT est élevé (supérieur ou égal à 1:32) ou en l'absence d'exposition sexuelle au cours des 3 à 6 mois précédents [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Pour les personnes qui présentent une réponse sérologique inadéquate après le traitement de la syphilis précoce, certains guides recommandent un retraitement, plus particulièrement lorsqu'un suivi supplémentaire ne peut être assuré selon les CDC, sauf si l'examen du LCR indique une neurosyphilis [Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, selon l'IUSTI, il n'existe pas de preuves solides pour cette recommandation (recommandation faible, qualité de preuve scientifique très faible) [Janier *et al.*, 2021]. Le traitement supplémentaire recommandé dans les lignes directrices est une injection hebdomadaire de 2,4 millions d'unités de pénicilline G benzathine pendant 3 semaines [Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

En présence d'une réponse sérologique inadéquate suivant le traitement de la syphilis latente, c'est-à-dire une diminution de moins de 4 fois du titre du TNT dans les 24 mois suivant le traitement, les CDC précisent également que la prise en charge n'est pas claire, en particulier lorsque le titre initial est inférieur à 1:8 [Workowski *et al.*, 2021]. La prise en charge devrait toutefois comprendre un suivi clinique et sérologique additionnel,

une réévaluation pour le VIH et un examen du LCR si des symptômes ou signes neurologiques sont identifiés selon cette agence de santé publique. Si un suivi additionnel ne peut être assuré ou qu'un titre initialement élevé (supérieur ou égal à 1:32) ne diminue pas de 4 fois en 24 mois, un retraitement est recommandé par les CDC, qui précisent aussi de considérer un examen du LCR dans ces conditions. En cas de résultat négatif du LCR, un retraitement est alors également recommandé [Workowski *et al.*, 2021]. Le traitement supplémentaire est une injection hebdomadaire de 2,4 millions d'unités de pénicilline G benzathine pendant 3 semaines [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, les CDC soulignent que le titre du TNT pourrait ne pas diminuer, malgré l'administration d'un traitement supplémentaire et un résultat négatif du LCR, en particulier si le titre initial est faible (inférieur à 1:8). Dans ce cas, la nécessité de répéter l'analyse du LCR et d'effectuer un traitement additionnel n'est pas claire, mais ce n'est généralement pas recommandé par les CDC, qui précisent que la surveillance sérologique et clinique devrait alors être poursuivie au moins une fois par année afin de détecter toute augmentation soutenue du titre [Workowski *et al.*, 2021].

Bien qu'il n'existe pas de critères universels pour définir une réinfection, une hausse du titre du TNT après un traitement peut indiquer un échec thérapeutique ou une réinfection selon des documents consultés [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NSW, 2021; NZSHS, 2020b]. Certains auteurs précisent qu'une réinfection est généralement diagnostiquée par une augmentation d'au moins deux dilutions (multiplication par quatre du titre d'anticorps) d'un TNT [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il est précisé dans le guide du NSW que la présentation clinique de la réinfection peut être similaire à celle d'une infection symptomatique primaire ou secondaire, mais qu'elle se manifeste souvent par une augmentation asymptomatique (ou présymptomatique) des paramètres sérologiques et ne peut être distinguée d'une infection latente précoce [NSW, 2021]. Le guide de l'IUSTI mentionne également que la réinfection est souvent asymptomatique [Janier *et al.*, 2021]. En cas de réinfection, certains guides mentionnent la nécessité de réadministrer le traitement [Janier *et al.*, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Alors que la réinfection doit être gérée comme une nouvelle infection selon le guide du NSW, le traitement doit être réadministré conformément aux directives pour la syphilis latente (précoce si moins d'un an; tardive si plus d'un an) selon l'IUSTI (forte recommandation, faible qualité de preuve) [Janier *et al.*, 2021]. De même, ces auteurs précisent que la réinfection ou la rechute doit être traitée, de préférence, avec des programmes de traitement supervisés pour garantir l'observance et que les partenaires sexuels doivent être soumis à un nouveau dépistage [Janier *et al.*, 2021]. De plus, ils recommandent que les personnes à haut risque de réinfection soient contrôlées fréquemment (par exemple tous les trois mois) à l'aide du TNT (recommandation faible, faible qualité des preuves scientifiques) et précisent que les personnes qui présentent une syphilis précoce répétée ont généralement des titres plus élevés qui diminuent plus lentement après le traitement [Janier *et al.*, 2021].

Questionnés sur la réinfection, les experts précisent qu'elle peut effectivement être asymptomatique et confirment l'administration d'un retraitement, conformément au stade de la syphilis identifié au moment de la réinfection. Ils soulignent toutefois que la réinfection peut être difficile à distinguer d'un échec thérapeutique.

En présence d'une suspicion d'échec thérapeutique, selon les avis colligés lors des consultations, il n'est peut-être pas nécessaire de dépister à nouveau pour le VIH, sauf en présence de facteurs de risque. Toutefois, les manifestations neurologiques devraient être recherchées. Conformément aux lignes directrices et aux GPC, en l'absence de manifestations neurologiques, une ponction lombaire pourrait être envisagée (voir la [section 2.4.3.3](#) du présent rapport). Lorsque les résultats de l'analyse du LCR sont normaux, chez une personne traitée antérieurement avec une dose de pénicilline G benzathine, les experts consultés privilégient l'administration d'un nouveau traitement comme pour une syphilis latente tardive (3 doses de pénicilline G benzathine). En présence de manifestations neurologiques ou de résultats anormaux dans le LCR, un traitement pour la neurosyphilis est alors requis. Les experts consultés rappellent également la pertinence d'une consultation en médecine spécialisée lorsqu'un échec thérapeutique est suspecté, afin notamment de réévaluer les titres, de refaire les analyses sérologiques et d'évaluer la nécessité d'une ponction lombaire.

Enfin, en cas de résultat sérologique potentiellement faussement positif au dépistage, certains experts mentionnent que la marche à suivre, dans l'attente de l'obtention du test sérologique de confirmation, dépend notamment des raisons du test sérologique initial, des facteurs de risque, de l'histoire clinique (y compris les résultats sérologiques antérieurs), de l'examen physique, de la présence de facteurs pouvant avoir un effet sur le résultat sérologique (par exemple, l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse) ainsi que des conséquences potentielles d'une absence de traitement. Selon les commentaires recueillis, il est important que le clinicien discute avec la personne pour lui expliquer les avantages et les inconvénients d'amorcer un traitement ou d'attendre le résultat de la confirmation avec abstinence, pour ainsi favoriser une prise de décision éclairée respectant les valeurs et préférences de celle-ci.

2.7.2 Particularités du suivi chez les personnes atteintes de neurosyphilis

Le suivi des personnes atteintes de neurosyphilis est abordé dans quelques guides de pratique clinique [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Selon l'ASPC, la sérologie de suivi devrait être effectuée 6, 12 et 24 mois après un traitement pour la neurosyphilis [ASPC, 2021]. Chez les personnes immunocompétentes ainsi que chez les personnes infectées par le VIH qui suivent une thérapie antirétrovirale, certains guides précisent que la normalisation du résultat du RPR dans le sérum est prédictive de la normalisation des paramètres du LCR [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, aucun guide ne mentionne de paramètres permettant d'évaluer la réponse sérologique chez une personne atteinte de neurosyphilis. Néanmoins, selon l'IUSTI, des données limitées laissent croire que le contrôle du LCR pourrait être évité

chez les personnes dont les titres sériques de TNT sont normalisés [Janier *et al.*, 2021]. De plus, les auteurs des guides publiés par les CDC et le BMJ soulignent l'absence de données démontrant un avantage à répéter l'examen du liquide céphalo-rachidien chez ces populations (chez les personnes immunocompétentes, y compris les personnes séropositives pour le VIH bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale) lorsque des réponses sérologiques et cliniques sont observées après le traitement de la neurosyphilis [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Certains guides estiment donc que la répétition du test de LCR n'est pas nécessaire en présence d'une réponse sérologique adéquate chez les personnes immunocompétentes [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon Birrell et ses collaborateurs, lorsque la numération leucocytaire et le TNT dans le LCR n'étaient pas élevés ou réactifs au moment du diagnostic, une ponction lombaire de suivi n'est recommandée que si un nouveau déclin neurologique ou cognitif survient après le traitement. Ces auteurs précisent par ailleurs que les tests protéiques et tréponémiques du LCR ne sont pas validés pour la surveillance post-traitement [Birrell *et al.*, 2022].

Dans quelques guides, le suivi du LCR est encore préconisé dans certaines conditions [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. C'est le cas notamment pour le guide de l'IUSTI, qui mentionne qu'en cas de résultat anormal à l'examen du LCR chez une personne atteinte de neurosyphilis, un suivi approprié est nécessaire pour s'assurer que tous les marqueurs reviennent à des niveaux acceptables (recommandation faible, qualité de preuve faible) [Janier *et al.*, 2021]. Ainsi, l'IUSTI recommande qu'un examen de suivi du LCR soit effectué 6 semaines à 6 mois après le traitement de la neurosyphilis pour surveiller la diminution des globules blancs et des protéines (recommandation faible, qualité de preuve scientifique très faible) [ASPC, 2021; Janier *et al.*, 2021]. Birrell et ses collaborateurs recommandent également de répéter l'examen neurologique, les tests cognitifs et la ponction lombaire 3 à 6 mois après le traitement de la neurosyphilis, puis tous les 6 mois jusqu'à ce que la numération leucocytaire du LCR soit normale et que le VDRL ou le RPR du LCR ne soit pas réactif [Birrell *et al.*, 2022]. Selon l'ASPC, la résolution de la pléiocytose est habituellement la première mesure de l'amélioration et devrait se produire dans un délai approximatif de 6 mois [ASPC, 2021]. Si le taux de protéines est élevé, il devrait habituellement commencer à diminuer durant les 6 premiers mois, mais peut prendre jusqu'à 2 ans avant de se normaliser, selon l'ASPC. Cette agence précise que le taux de protéines pourrait diminuer plus lentement chez les personnes dont l'état neurologique est anormal, comparativement à ceux dont l'état neurologique est normal [ASPC, 2021]. Enfin, selon quelques auteurs, s'il est initialement élevé, le titre du VDRL (ou du RPR) dans le LCR devrait diminuer (baisse de quatre fois en un an), mais pourrait prendre des années pour revenir à un résultat négatif [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021].

Dans certains guides, la marche à suivre en cas de réponse inadéquate suivant le traitement de la neurosyphilis est brièvement décrite [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021]. Ainsi, un retraitement devrait être considéré en cas de persistance de la pléiocytose (6 mois après la thérapie). De plus, un retraitement devrait être considéré en cas d'augmentation du décompte de leucocytes dans le LCR ou en présence d'une

augmentation de 4 fois du titre du TNT dans le LCR lors du suivi [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021]. Enfin, lorsque le titre du RPR ou du VDRL dans le LCR ne diminue pas de 4 fois (ou ne devient pas négatif) dans les 12 mois suivant la thérapie, un retraitement pourrait être considéré [Birrell *et al.*, 2022; ASPC, 2021]. Toutefois, l'ASPC précise qu'en présence d'un titre faible et persistant dans le LCR après un cycle de traitement, si la pléiocytose et le taux élevé de protéines dans le LCR ont été résolus et que le titre sérique du RPR n'a pas augmenté, il est peu probable qu'un traitement additionnel soit bénéfique [ASPC, 2021].

Selon les experts consultés lors des travaux, les personnes atteintes de syphilis oculaire ou d'otosyphilis bénéficient d'un suivi conforme à celui effectué pour toute personne atteinte de neurosyphilis. Comme préconisé par les CDC, les experts interrogés sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de répéter la ponction lombaire pour l'analyse du LCR, après un traitement pour la neurosyphilis, en présence d'une réponse sérologique adéquate (en fonction du stade de la maladie identifié lors du diagnostic). Certains experts précisent néanmoins qu'il s'agit d'un changement récent des pratiques survenu à la suite de la publication des données de trois études qui démontrent que la normalisation du titre du TNT dans le sérum est prédictive de la normalisation des paramètres du LCR. Ils soulignent également que ce changement de pratique pourrait permettre d'éviter un nombre important de ponctions lombaires.

2.7.3 Particularités du suivi chez les personnes co-infectées par le VIH

Bien qu'il n'existe pas de relation établie entre l'immunosuppression et la gravité de la maladie liée à la syphilis, un suivi attentif est requis pour s'assurer d'une réponse appropriée [Janier *et al.*, 2021]. Selon certains guides, une évaluation clinique et un suivi sérologique plus rapproché (c'est-à-dire à 1, 3, 6, 9 et 12 et 24 mois) peuvent être recommandés chez les personnes séropositives, en particulier si le nombre de cellules T CD4 est inférieur ou égal à 350/mm³, ou si la personne n'est pas traitée par des antirétroviraux [Salazar et Cruz, 2022; Janier *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'ASPC recommande également un suivi à 3, 6, 12 et 24 mois, puis annuellement par la suite, peu importe le stade [ASPC, 2021]. De plus, selon les auteurs du guide publié par le BMJ, bien que le bénéfice ne soit pas confirmé, certains spécialistes recommandent également d'effectuer une analyse du LCR 6 mois après le traitement, soit systématiquement, soit si les titres non tréponémiques ne sont pas divisés par quatre dans les 6 à 12 mois suivant le traitement [Salazar et Cruz, 2022]. Par ailleurs, selon l'ASPC, tous les paramètres de laboratoire du LCR reviennent à la normale plus lentement chez les personnes co-infectées par le VIH [ASPC, 2021].

Les tests sérologiques pour la syphilis sont généralement fiables pour l'évaluation de la réponse au traitement chez les personnes co-infectées par le VIH, selon l'IUSTI, qui souligne toutefois que des tests faussement négatifs et faussement positifs ainsi qu'une apparition tardive de la séroréactivité ont été rapportés, de manière anecdotique, chez cette population [Janier *et al.*, 2021]. L'IUSTI précise également que les personnes atteintes de syphilis et co-infectées par le VIH peuvent présenter un déclin plus lent du VDRL/RPR après le traitement, mais que cela ne doit pas être considéré comme un

échec de la réponse au traitement [Janier *et al.*, 2021]. Selon les CDC, les personnes infectées par le VIH qui remplissent les critères d'un échec de traitement devraient être prises en charge comme les personnes non infectées par le VIH (CDC).

Enfin, en présence d'une sérologie négative confirmée (par une répétition), lorsqu'une syphilis est suspectée chez une personne infectée par le VIH, il est conseillé par l'IUSTI de réaliser d'autres tests diagnostiques (par exemple un TAAN d'une biopsie d'une lésion) pour identifier les tréponèmes dans l'exsudat de lésions syphilitiques précoces [Janier *et al.*, 2021].

Selon le guide québécois sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH, des contrôles sérologiques sont recommandés 3, 6, 12 et 24 mois après le traitement et, en cas de neurosyphilis, il est recommandé de faire une ponction lombaire de contrôle tous les 6 mois jusqu'à la normalisation des paramètres du LCR et d'assurer un suivi sérologique [MSSS, 2016]. Questionnés sur le suivi des populations particulières, les experts consultés dans le cadre des travaux sont d'avis que le suivi des personnes séropositives pour le VIH devrait être effectué comme pour les personnes non infectées avec ce virus, surtout lorsque les personnes bénéficient d'une thérapie antirétrovirale et qu'elles ne présentent pas d'immunosuppression. Ils affirment néanmoins porter une attention particulière au développement de manifestations neurologiques lors du suivi des personnes co-infectées par le VIH et précisent qu'en présence d'une neurosyphilis ou de manifestations neurologiques chez une personne avec un faible nombre de cellules CD4, la ponction lombaire pourrait être envisagée. Enfin, selon les perspectives recueillies lors des consultations, il est pertinent de rechercher, lors du suivi des personnes infectées par le VIH, la dernière charge virale et de porter une attention particulière aux manifestations cliniques de la syphilis.

2.7.4 Particularités du suivi chez les femmes enceintes

Le guide du NSW rappelle que le suivi sérologique pendant et après la grossesse est essentiel, notamment pour surveiller la réponse au traitement et pour détecter et traiter rapidement toute réinfection [NSW, 2021]. Les auteurs de ce guide rappellent qu'une infection syphilitique peut survenir après un dépistage effectué en début de grossesse ou, en cas de réinfection, après un traitement [NSW, 2021]. Selon certains guides, la coordination des soins et du traitement prénatal est également essentielle. Les professionnels de la santé doivent documenter l'administration d'un traitement adéquat et s'assurer que les réponses cliniques et sérologiques obtenues sont appropriées au stade de la maladie [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon la NZSHS, il est important qu'une équipe (généralement l'équipe de traitement de la mère – médecin de santé sexuelle/médecin spécialiste des maladies infectieuses) soit chargée de coordonner les soins de la femme et d'assurer la liaison avec les équipes d'obstétrique, de sages-femmes, de pédiatrie et de médecine générale, et ce, afin de garantir le traitement, la recherche des contacts et le suivi de la femme traitée [NZSHS, 2020b]. Il est également important de discuter et d'établir un plan de soins avec l'équipe de pédiatrie/néonatalogie au stade prénatal plutôt qu'après l'accouchement [NZSHS, 2020b].

La fréquence à laquelle les suivis sérologiques devraient être effectués chez la femme enceinte est abordée dans très peu de guides [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon l'ASPC, chez les femmes enceintes traitées, la fréquence des sérologies après le traitement devrait être déterminée en fonction du stade de la maladie et du moment du traitement [ASPC, 2021]. En cas de syphilis précoce, l'ASPC recommande d'effectuer un suivi sérologique à 1, 3, 6 et 12 mois après le traitement et, en présence d'un risque élevé de réinfection, d'effectuer un suivi tous les mois jusqu'à l'accouchement [ASPC, 2021].

En cas de syphilis tardive, l'ASPC recommande d'effectuer un suivi sérologique à l'accouchement, puis à 12 et 24 mois [ASPC, 2021]. Dans le guide publié par la NZSHS, il est plutôt recommandé de répéter les titres, minimalement à 28 et 32 semaines de grossesse, et immédiatement après la naissance [NZSHS, 2020b].

Puisque, selon les CDC, les titres de TNT peuvent augmenter immédiatement après le traitement, à moins qu'il n'existe des symptômes et des signes de syphilis primaire ou secondaire, l'analyse sérologique ne doit pas être répétée avant environ 8 semaines après le traitement [Workowski *et al.*, 2021]. Ainsi, lorsque la syphilis est diagnostiquée et traitée à la 24^e semaine de gestation, ou avant, les titres sérologiques ne doivent pas être répétés avant 8 semaines après le traitement (par exemple, à la 32^e semaine de gestation), mais doivent être répétés à nouveau à l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021]. Lorsque la syphilis est diagnostiquée et traitée après 24 semaines de grossesse, l'analyse sérologique doit alors être répétée à l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021].

Bien que les indications relatives à la fréquence du suivi sérologique chez la femme enceinte soient imprécises et variables entre les guides, tous les documents s'accordent pour recommander des analyses additionnelles en présence de préoccupations relatives à une réinfection [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. De plus, les analyses doivent être répétées en cas de suspicion d'échec de traitement, ou encore, selon l'ASPC, lorsque le stade de la maladie est incertain [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, les grossesses qui présentent une atteinte fœtale à l'échographie peuvent nécessiter des examens échographiques plus fréquents afin d'évaluer le bien-être du fœtus et sa réponse au traitement [NZSHS, 2020b].

Pour que le traitement de la syphilis pendant la grossesse soit considéré comme adéquat, certains guides spécifient que le traitement à la pénicilline, approprié au stade de l'infection, doit être terminé au moins un mois (30 jours) avant l'accouchement [NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b]. Idéalement, il devrait y avoir une baisse démontrée de quatre fois (deux dilutions) du titre du TNT maternel avant la naissance [NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, selon les CDC, la majorité des femmes ne parviendront pas à diviser par quatre leurs titres avant l'accouchement, ce qui ne représente pas nécessairement un signe d'échec du traitement. Néanmoins, une multiplication par quatre des titres après le traitement (par exemple, de 1:8 à 1:32) observée pendant plus de deux semaines représente un signe de réinfection ou d'échec du traitement [Workowski *et al.*, 2021].

Le traitement maternel soigne généralement de manière adéquate la femme et le fœtus. Toutefois, un échec du traitement fœtal est possible, selon certains guides, notamment dans les situations suivantes :

- syphilis primaire ou secondaire chez la femme enceinte [NZSHS, 2020b];
- infection acquise durant le troisième trimestre [ASPC, 2021];
- prolongation du temps écoulé entre l'infection et le traitement [ASPC, 2021];
- traitement maternel moins de 30 jours avant l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b];
- traitement avec un antibiotique autre que la pénicilline [NZSHS, 2020b];
- titre du TNT élevé (dilutions $\geq 1:32$) au moment du traitement et à la naissance ($> 1:4$) [ASPC, 2021; NZSHS, 2020b];
- titre d'anticorps maternel à l'accouchement quatre fois plus élevé que le titre avant traitement [Workowski *et al.*, 2021];
- atteinte fœtale constatée à l'échographie [ASPC, 2021; NZSHS, 2020b];
- naissance prématurée < 36 semaines [NZSHS, 2020b];
- signes cliniques d'infection présents à l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021].

Selon l'ASPC, il n'est pas nécessaire d'administrer un nouveau traitement durant la grossesse, sauf en présence de signes cliniques ou sérologiques d'une nouvelle infection (multiplication par quatre du titre du TNT), de signes sérologiques d'une réponse inadéquate au traitement ou d'antécédents d'activité sexuelle récente avec une personne atteinte de syphilis infectieuse [ASPC, 2021]. Lors du suivi sérologique, si le titre du TNT commence à augmenter, selon les auteurs du guide publié par la NZSHS, il serait prudent de retraiter la femme enceinte [NZSHS, 2020b]. Selon l'IUSTI, les femmes dont les résultats du TNT sont constamment négatifs ont très peu de chances de transmettre la syphilis pendant la grossesse et, en cas de TT positif et de TNT négatif, les auteurs recommandent néanmoins de répéter le TNT après un mois pour éliminer la possibilité d'une syphilis très précoce [Janier *et al.*, 2021].

Pour les femmes enceintes, les experts consultés dans le cadre des travaux rappellent l'importance d'effectuer un suivi rapproché, pour toutes les formes de syphilis, afin notamment de s'assurer d'une réponse adéquate au traitement et de détecter une éventuelle réinfection, qui, par ailleurs, est souvent asymptomatique chez ces femmes. De plus, ils rappellent l'importance de procéder à une évaluation du nouveau-né afin de déterminer la nécessité d'un traitement. Dans la pratique, les femmes enceintes devraient bénéficier d'un suivi tous les mois, à partir de la dernière dose de pénicilline, jusqu'à ce que le titre du TNT atteigne une valeur inférieure ou égale à 1:8. Par la suite, le suivi peut être effectué une fois par trimestre et à l'accouchement. Après l'accouchement, un suivi devrait être effectué à 12 mois, ainsi qu'à 24 mois en cas de syphilis tertiaire. Ils précisent également qu'une diminution de 4 fois du titre du TNT avant

la naissance ou l'atteinte d'un titre de TNT inférieur ou égal à 1:8 représente une réponse adéquate après le traitement.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SUIVI

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Suivi clinique et sérologique après le traitement

- **Un suivi clinique et sérologique (variations du titre du TNT) doit être assuré** afin de déterminer la réponse au traitement et de permettre une interprétation plus juste des TNT subséquents.
- Les titres sont à surveiller jusqu'à ce qu'ils deviennent négatifs ou bas et stables (p. ex. inférieur ou égal à 1:4).
- Des critères définitifs pour évaluer la guérison ou l'échec thérapeutique n'ont pas été bien établis. Une diminution de 4 fois du titre du TNT après le traitement (voir le [tableau 2](#)) indique généralement une réponse adéquate.
- Certaines personnes adéquatement traitées présentent une **cicatrice sérologique**, caractérisée par un titre de TNT faible et persistant (inférieur ou égal à 1:4). Un [dépistage sérologique annuel](#) pourrait faciliter leur suivi, en particulier si ces personnes appartiennent à des groupes à risque.

Réinfection

- La réinfection est généralement diagnostiquée par une augmentation d'au moins 2 dilutions (multiplication par quatre du titre) d'un TNT :
 - un nouveau traitement devrait être administré selon le stade déterminé;
 - la réinfection peut être difficile à distinguer d'un échec thérapeutique.

Échec thérapeutique

- La possibilité d'une rechute ou d'un échec thérapeutique devrait être envisagée en présence d'une réponse sérologique inadéquate suivant le traitement de la syphilis :
 - un suivi clinique devrait être effectué, y compris la recherche de manifestations neurologiques;
 - en l'absence de manifestations neurologiques, la ponction lombaire pourrait être envisagée, suivant l'avis d'un spécialiste;
 - un nouveau traitement devrait être administré, comme pour une syphilis LATENTE TARDIVE ou une NEUROSYPHILIS, le cas échéant.

Tableau 2 Suivi sérologique et du LCR après le traitement

Stade / Population	Fréquence des analyses de laboratoire	Réponse attendue après le traitement
Syphilis PRÉCOCE et syphilis LATENTE DE DURÉE INDÉTERMINÉE	<ul style="list-style-type: none"> 3, 6 et 12 mois après le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de 4 fois du titre du TNT dans une période de 6 à 12 mois
Syphilis LATENTE TARDIVE OU TERTIAIRE	<ul style="list-style-type: none"> 12 et 24 mois après le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de 4 fois du titre du TNT dans une période de 12 à 24 mois
NEUROSYPHILIS (y compris la syphilis OCULAIRE et l'OTOSYPHILIS)	<ul style="list-style-type: none"> Sérologie : 6, 12 et 24 mois après le traitement LCR : Il n'est pas nécessaire de répéter l'analyse du LCR en présence d'une réponse sérologique adéquate. 	<ul style="list-style-type: none"> La normalisation du titre du TNT (selon le stade auquel les manifestations neurologiques sont survenues) dans le sérum est prédictive de la normalisation des paramètres du LCR.
Femmes enceintes et syphilis CONGÉNITALE	<p>Un suivi précoce est nécessaire pour s'assurer d'une bonne réponse au traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous les mois (à partir de la dernière dose de traitement) jusqu'à ce que le titre du TNT soit égal ou inférieur à 1:8, puis une fois par trimestre et À l'accouchement Puis à 12 mois (et à 24 mois en cas de syphilis TERTIAIRE) 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de 4 fois du titre du TNT avant la naissance (si non atteinte, ne représente pas nécessairement un échec de traitement) ou Atteinte d'un titre de TNT \leq 1:8
<p>NOTE : Une diminution du titre du TNT de 4 fois représente une baisse de 2 dilutions (p. ex. passage de 1:32 à 1:8). Les dilutions progressent de la façon suivante : 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, etc.</p>		

2.8 Consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté

Dans les documents retenus, les situations pour lesquelles une consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté est recommandée pour la prise en charge des personnes atteintes de syphilis varient d'un document à l'autre. Les principales situations répertoriées lors des travaux sont présentées dans cette section. Selon l'ASHM, de façon générale, une référence rapide ou une discussion avec un spécialiste est fortement recommandée en cas de syphilis.

Selon l'ASHM et le NZSHS, puisque l'interprétation des résultats des tests sérologiques pour la syphilis est complexe, elle devrait être effectuée en consultation avec un collègue expérimenté, et ce, avant d'amorcer un traitement [ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b]. Selon le KCE et l'ASHM, il est aussi recommandé de consulter un collègue

expérimenté en cas d'incertitude quant à l'interprétation des résultats sérologiques [ASHM et NZSHS, 2021; KCE, 2019].

Dans cinq des documents retenus, la consultation est suggérée ou recommandée lors de complications d'organes spécifiques, et plus particulièrement en cas de syphilis tertiaire. En cas de syphilis tertiaire, une prise en charge conjointe avec un spécialiste est recommandée par trois GPC [ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021; KCE, 2019]. Dans le même sens, selon le guide publié par le BMJ, le suivi des complications spécifiques des organes requiert l'opinion d'un spécialiste. De façon plus précise, en cas de symptômes cardiovasculaires, de souffle cardiaque, de régurgitation aortique ou de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque ou d'anévrisme aortique à l'examen clinique, une consultation en cardiologie est nécessaire [Salazar et Cruz, 2022; KCE, 2019]. De plus, selon les auteurs du guide du BMJ, la syphilis cardiovasculaire (latente) non traitée peut être asymptomatique ou provoquer un anévrisme aortique (principalement thoracique), une régurgitation aortique, une angine de poitrine ou une sténose des orifices coronaires [Salazar et Cruz, 2022]. Puisque l'antibiothérapie de la syphilis ne fait pas disparaître la maladie cardiovasculaire, qui peut continuer à progresser après le traitement, une discussion avec un cardiologue est donc conseillée [Salazar et Cruz, 2022]. Enfin, selon le guide des CDC, certains prestataires traitent toutes les personnes atteintes de syphilis cardiovasculaire avec un régime pour la neurosyphilis et ces personnes doivent être prises en charge conjointement avec un spécialiste des maladies infectieuses [Workowski *et al.*, 2021].

En cas de neurosyphilis, la nécessité d'une consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté est évoquée dans sept des guides de pratique clinique retenus lors des travaux. En présence de symptômes neurologiques ou en cas de suspicion d'une neurosyphilis ou d'une atteinte du cerveau, une orientation en médecine spécialisée est recommandée dans cinq guides [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Les personnes atteintes de neurosyphilis sont toutefois orientées de façon variable dans les guides : vers la deuxième ligne dans le guide du KCE, en neurologie ou en psychiatrie dans le guide publié par le BMJ, ou vers la clinique locale de santé sexuelle ou de maladies infectieuses dans le guide de l'ASHM. Selon le guide de l'ASPC, la neurosyphilis devrait être prise en charge par un neurologue ou un infectiologue ou en collaboration avec ceux-ci. Dans le guide publié par les CDC, une prise en charge conjointe avec un spécialiste est recommandée en présence d'anomales du LCR, puisqu'un traitement pour la neurosyphilis est nécessaire [Workowski *et al.*, 2021]. Il est aussi précisé dans le guide des CDC qu'en cas de suspicion de syphilis oculaire, il est crucial d'orienter immédiatement la personne vers un ophtalmologiste et de la prendre en charge en collaboration avec celui-ci, ce qui est par ailleurs aussi recommandé dans le guide du KCE, qui mentionne de diriger la personne vers la deuxième ligne. En cas de syphilis otique, les CDC mentionnent que la prise en charge doit être effectuée en collaboration avec un oto-rhino-laryngologiste [Workowski *et al.*, 2021]. Selon Birrell et ses collaborateurs, chez les personnes asymptomatiques atteintes de syphilis précoce ou de syphilis tardive, en présence de signes ou de symptômes d'atteinte neurologique

(neurosyphilis), il est recommandé de demander l'avis d'un collègue expérimenté en maladies infectieuses ou en ITSS concernant la nécessité d'effectuer un examen du LCR, et ce, en particulier pour les personnes ayant reçu antérieurement un traitement pour la syphilis et les personnes co-infectées par le VIH [Birrell *et al.*, 2022]. Ces auteurs recommandent également une consultation avec un spécialiste en maladies infectieuses pour les personnes atteintes de neurosyphilis lorsque l'administration d'un antibiotique par voie intraveineuse est impossible ou pour les personnes allergiques à la pénicilline [Birrell *et al.*, 2022].

En cas d'allergie à la pénicilline rapportée ou si la pénicilline est contre-indiquée, six documents recommandent une consultation ou une prise en charge conjointe avec un médecin spécialiste [ASHM et NZSHS, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019; Kingston *et al.*, 2019]. Les personnes devraient notamment être orientées vers un spécialiste afin d'obtenir un test cutané pour confirmer l'allergie et pour déterminer si la désensibilisation à la pénicilline peut être considérée [KCE, 2019]. Selon le guide publié par les CDC, lorsque l'usage de la ceftriaxone est envisagé pour traiter la syphilis latente ou une neurosyphilis chez les personnes qui présentent une allergie à la pénicilline, les décisions thérapeutiques doivent être discutées en collaboration avec un spécialiste. En cas de difficulté d'approvisionnement de la pénicilline G benzathine, l'ASHM recommande de demander l'avis d'un collègue expérimenté ou d'un spécialiste et rappelle que les schémas thérapeutiques autres que la pénicilline sont moins bien documentés, bien que certains puissent être efficaces.

Dans le guide publié par l'ASHM, une consultation avec un collègue expérimenté est recommandée pour les personnes co-infectées par le VIH lorsqu'une ponction lombaire est nécessaire [ASHM et NZSHS, 2021].

Huit des documents retenus abordent la nécessité d'une consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté pour les femmes enceintes atteintes de syphilis. Selon quatre documents, il est nécessaire d'orienter vers un collègue expérimenté toutes les femmes enceintes pour lesquelles un test sérologique de syphilis est réactif [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Selon la NZSHS, les cliniciens qui ne prennent pas en charge des cas de syphilis sur une base régulière ne devraient pas conseiller ou prendre en charge les femmes atteintes d'une infection syphilitique pendant la grossesse. Toujours selon cette société, une consultation avec un collègue expérimenté est recommandée afin de discuter du traitement chez une femme enceinte qui présente une infection syphilitique ainsi qu'en cas de doute quant à la nécessité d'administrer un traitement chez une femme enceinte traitée avant la grossesse en cours [NZSHS, 2020b]. Pour les femmes enceintes, l'implication d'une équipe d'obstétrique est mentionnée dans quatre des documents retenus. Selon l'ASPC et la NZSHS, toutes les grossesses viables (au moins 20 semaines) doivent être traitées en association avec l'équipe obstétricale. La NZSHS précise par ailleurs qu'il est important d'impliquer l'équipe d'obstétrique de façon précoce, en particulier si le traitement est amorcé dans la deuxième moitié de la grossesse. Selon les guides des CDC et de l'ASHM, une prise en charge conjointe avec des spécialistes de l'obstétrique est plutôt recommandée pour les femmes enceintes lorsque des signes

échographiques de syphilis fœtale ou placentaire sont observés. Trois documents recommandent aussi une consultation pour la prise en charge des femmes enceintes qui présentent une allergie à la pénicilline. Alors que le guide publié par le NSW recommande de rechercher l'avis d'un collègue expérimenté, la NZSHS recommande de discuter et d'évaluer l'allergie et la désensibilisation avec un allergologue-immunologue. Enfin, selon l'amendement du guide publié par la BASHH, dans les rares cas où une véritable allergie aux bêtalactamines est confirmée chez la femme enceinte, il est recommandé d'orienter la personne pour une prise en charge multidisciplinaire [Kingston *et al.*, 2019].

Selon le KCE, en cas de récurrence des symptômes ou signes de syphilis, une orientation vers un collègue expérimenté est indiquée. De façon similaire, l'ASPC mentionne qu'en cas d'échec thérapeutique, les options de traitement devraient être discutées avec un collègue expérimenté dans ce domaine. Dans les guides publiés par le KCE et l'ASHM, une consultation est recommandée lorsque le titre du TNT (RPR) ne diminue pas comme attendu. Il s'agit d'une recommandation forte basée sur un très faible niveau de preuve selon le KCE. De plus, l'ASHM recommande une consultation en médecine spécialisée en cas de hausse du titre du TNT (RPR). Une orientation vers la deuxième ligne est aussi recommandée en cas de complications de la syphilis, et ce, dans les guides du KCE et de l'ASHM. Enfin, le KCE recommande également une orientation vers la deuxième ligne en cas d'infections répétées. La consultation avec un collègue expérimenté pour la prise en charge des partenaires est abordée dans deux documents [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. Dans ces deux guides, les auteurs recommandent une consultation avec un collègue expérimenté pour les contacts des personnes atteintes de syphilis dont le stade est indéterminé. Il est par ailleurs précisé dans le guide de l'ASHM que, pour la prise en charge des partenaires, la consultation avec un collègue expérimenté est suggérée dans tous les cas. Une discussion des options de traitement avec un collègue expérimenté est aussi recommandée lorsque le contact est allergique à la pénicilline, a la phobie des aiguilles, ou si la benzathine pénicilline est difficile à obtenir [ASHM et NZSHS, 2021].

Les experts consultés dans le cadre des travaux confirment qu'une prise en charge conjointe ou une orientation en médecine spécialisée devrait être effectuée en cas de suspicion de neurosyphilis (y compris la syphilis oculaire et l'otosyphilis). Questionnés sur la pertinence d'une consultation spécialisée en présence de symptômes isolés repérés, par exemple, à l'aide des questions de l'[annexe C](#) du présent rapport, les experts rappellent l'importance d'exercer un jugement clinique. En effet, les symptômes listés dans le questionnaire sont non spécifiques et ne justifient pas, lorsque considérés de façon isolée, une consultation en neurologie.

Selon le MSSS, un code de priorité clinique B (10 jours et moins) est applicable, dans les centres de répartition des demandes de services, pour une consultation en microbiologie-infectiologie en cas de sérologie positive pour la syphilis. Lorsque le jugement clinique permet de suspecter une syphilis oculaire, les experts précisent qu'un délai inférieur à une semaine (voire idéalement dans les 48 heures) est applicable.

En cas de suspicion de syphilis cardiovasculaire ou d'atteinte cardiovasculaire démontrée, ainsi qu'en présence de gomme syphilitique, les parties prenantes consultées mentionnent qu'une prise en charge spécialisée est requise, conformément aux lignes directrices et aux GPC.

Dans le contexte de la grossesse, le Comité de périnatalité du Collège des médecins du Québec (CMQ) mentionne qu'il est indiqué de consulter les spécialistes en la matière (microbiologiste-infectiologue, infectiologue en santé maternelle ou spécialiste en médecine foëto-maternelle), et ce, en cas de diagnostic de syphilis évoqué, présumé ou confirmé. En accord avec le CMQ, les experts consultés rappellent également, pour les femmes enceintes, qu'une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, incluant diverses spécialités.

Selon l'*Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines*, publié par l'INESSS, les lignes directrices recommandent que toute personne ayant eu une réaction allergique immédiate anaphylactique soupçonnée ou une réaction allergique retardée sévère soit orientée vers les services spécialisés afin que la cause de la réaction soit déterminée, que le potentiel de réactivité croisée avec d'autres classes de médicaments soit évalué et qu'un plan de prise en charge subséquente de la personne soit établi. Les GPC et lignes directrices recommandent également de diriger vers les services d'immunoallergologie certaines personnes plus à risque ou qui présentent des allergies médicamenteuses multiples [INESSS, 2017a]. Les experts consultés lors des travaux sur la syphilis confirment qu'une prise en charge conjointe ou qu'une orientation vers la médecine spécialisée est requise pour toute personne qui rapporte des antécédents d'allergie ou une contre-indication à un antibiotique de la classe des pénicillines.

En présence d'une réponse sérologique inadéquate et d'une suspicion d'échec thérapeutique (puisque une ponction lombaire pourrait être envisagée, notamment en l'absence de symptômes neurologiques), les parties prenantes consultées confirment qu'une consultation en médecine spécialisée devrait être effectuée. Toutefois, lorsqu'une personne présente une réponse sérologique inadéquate ou une augmentation du titre du TNT, la réinfection est plus souvent envisagée que l'échec thérapeutique, et ce, particulièrement en présence de facteurs de risque. Dans ces situations, une consultation en spécialité n'est pas requise, mais pourrait s'avérer utile, au besoin, pour guider la prise en charge.

Enfin, les professionnels de la santé interrogés dans le cadre des travaux confirment que l'interprétation des résultats sérologiques de la syphilis peut être complexe et suggèrent, en cas d'incertitude, la consultation avec un collègue expérimenté ou un spécialiste, comme préconisé par les lignes directrices et GPC consultés. Une telle démarche est par ailleurs aussi suggérée lorsqu'un traitement autre que la pénicilline est envisagé.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONSULTATION EN MÉDECINE SPÉCIALISÉE OU AVEC UN COLLÈGUE EXPÉRIMENTÉ

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Une prise en charge conjointe ou une orientation vers un spécialiste devrait être effectuée dans les situations suivantes :
 - suspicion de NEUROSYPHILIS, de syphilis OCULAIRE ou d'OTOSYPHILIS;
 - atteintes d'organes spécifiques (p. ex. syphilis cardiovasculaire, gomme syphilitique);
 - antécédents d'allergie rapportés ou contre-indication à la pénicilline;
 - échec thérapeutique;
 - prise en charge des femmes enceintes.
- Faire appel à un spécialiste ou à un collègue expérimenté, si besoin :
 - en cas de suspicion de réinfection;
 - pour l'interprétation des résultats sérologiques, qui peut s'avérer complexe;
 - lorsque l'usage d'un traitement alternatif est envisagé.

2.9 Mesures préventives

Au Québec, l'élaboration de recommandations sur les mesures préventives applicables aux ITSS relève du MSSS. De plus, la direction de santé publique régionale peut soutenir le clinicien dans son intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une ITSS et auprès de leurs partenaires. Afin d'appuyer les professionnels de la santé dans ce processus, plusieurs ressources sont listées à l'[annexe E](#) du présent rapport. Dans le cadre des travaux, la recherche des recommandations en lien avec les mesures préventives a été effectuée et est brièvement résumée dans cette section.

Certains guides mentionnent que la prévention et le contrôle des ITSS reposent sur une poignée de grandes stratégies qui devraient être intégrées aux soins et rappellent par ailleurs qu'une combinaison d'activités de prévention coordonnées est plus efficace qu'une activité isolée et unique [ASPC, 2021; NSW, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Parmi ces stratégies, on trouve notamment l'évaluation précise des risques ainsi que l'éducation et le conseil des personnes à risque sur les moyens d'éviter les ITSS en modifiant les comportements sexuels et en utilisant les services de prévention recommandés [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

De plus, pour les ITSS évitables par des vaccins, une autre stratégie préventive efficace est d'offrir la vaccination préexposition, notamment contre les virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite A (VHA) et du papillome humain (VPH), et ce, aux personnes à risque [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. À cet effet, le *Guide canadien d'immunisation*¹⁴, le *Protocole d'immunisation du Québec*¹⁵ et le feuillet *Vaccination et ITSS* [MSSS, 2019c] peuvent être consultés.

Le dépistage, au cœur des stratégies de prévention, permet l'identification, d'une part, des personnes qui présentent une ITSS asymptomatique et, d'autre part, des personnes qui présentent des symptômes associés à une ITSS [Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'ASPC, les professionnels de la santé devraient offrir le dépistage des ITSS dans le cadre de leurs interventions de prévention et de contrôle des infections [ASPC, 2021]. Puisque plusieurs ITSS sont souvent asymptomatiques et peuvent entraîner des complications graves si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées, l'ASPC recommande d'offrir un dépistage des ITSS dans le cadre des soins courants, en portant une attention particulière aux personnes qui présentent des facteurs de risque. Une telle pratique permettrait notamment de normaliser le dépistage des ITSS et de réduire à la fois les obstacles qui y sont associés et la stigmatisation liée à ces infections [ASPC, 2021]. Ainsi, toute personne qui présente des facteurs de risque d'ITSS devrait faire l'objet d'un dépistage et être traitée de façon appropriée pour prévenir la transmission et la réinfection, selon l'ASPC, qui rappelle que le dépistage des ITSS varie selon l'âge, le genre, le sexe ainsi que les antécédents médicaux et sexuels [ASPC, 2021]. Dans le contexte d'une infection syphilitique, plusieurs guides mentionnent que les personnes évaluées ou traitées pour une syphilis devraient faire l'objet d'un dépistage des ITSS, y compris le VIH, la chlamydia, la gonorrhée et les virus transmissibles par le sang [Birrell *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; NZSHS, 2020b; KCE, 2019]. Selon le KCE, il s'agit d'une faible recommandation basée sur un niveau de preuve très faible. Dans certains guides, il est recommandé de considérer un nouveau dépistage pour le VIH après trois mois, même si le premier résultat est négatif ou si le dépistage n'a pas été effectué lors de la présentation, et de refaire un test après la période fenêtre, en particulier dans les zones géographiques à forte prévalence du VIH [Salazar et Cruz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021]. Enfin, certains guides rappellent également que la prévention et la détection efficaces de la syphilis congénitale dépendent de l'identification de la syphilis chez les femmes enceintes et, par conséquent, du dépistage sérologique systématique chez cette population [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Chez une personne qui présente des symptômes et signes d'infection transmissible sexuellement et par le sang, y compris la syphilis, le diagnostic, le traitement, l'éducation sanitaire et un suivi efficace constituent également des mesures préventives importantes [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Par ailleurs, les guides des CDC et de l'ASPC rappellent l'importance de l'identification, de l'évaluation, du traitement et du counseling

¹⁴ Disponible à l'adresse : [Guide canadien d'immunisation - Canada.ca](https://www.canada.ca/fr/santee/santee-quebec/prevention/immunisation/guide-canadien-immunisation).

¹⁵ Disponible à l'adresse : [Protocole d'immunisation du Québec \(PIQ\) - Professionnels de la santé - MSSS \(gouv.qc.ca\)](https://www.msss.gouv.qc.ca/quebec/professionnels-de-la-sante/immunisation/protocole-immunisation-quebec).

des partenaires sexuels des personnes qui présentent une ITSS. L'ASPC souligne de plus que la notification aux partenaires présente des bienfaits en matière de santé publique et réduit le risque de réinfection.

2.9.1 Modalités prophylactiques

Certains guides et documents retenus lors des travaux abordent le traitement prophylactique préexposition (ou postexposition immédiate) des ITSS à l'aide de la doxycycline, prise en continu ou en intermittence [Kohli *et al.*, 2022; Salazar et Cruz, 2022; Saunders *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon ces documents, quelques études ont rapporté qu'un traitement prophylactique pourrait potentiellement être bénéfique pour réduire l'incidence de la syphilis et de la chlamydia [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Certains auteurs rapportent que, chez les HARSAH, la doxycycline, administrée en prophylaxie préexposition à raison de 100 mg une fois par jour, a entraîné une réduction substantielle de la gonorrhée, de la chlamydia et de la syphilis [Workowski *et al.*, 2021]. De plus, chez cette population, la prise d'une dose orale unique de doxycycline comme prophylaxie postexposition, moins de 24 heures après le rapport sexuel, a diminué l'infection par *T. pallidum* et *C. trachomatis*; cependant, aucun effet substantiel n'a été observé pour *N. gonorrhoeae* [Salazar et Cruz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Saunders et ses collaborateurs précisent que la prophylaxie postexposition, comme utilisée dans la sous-étude IPERGAY, consiste à prendre une seule dose orale de 200 mg de doxycycline dans les 24 heures suivant un rapport sexuel sans préservatif, et ce, trois fois par semaine au maximum (dose hebdomadaire totale de 600 mg) [Saunders *et al.*, 2021].

Selon les CDC et la British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), ces études comportent toutefois plusieurs limites, y compris une courte durée du traitement, une petite taille d'échantillon et un suivi bref. Des études supplémentaires, effectuées dans différents contextes avec un suivi plus long, sont nécessaires, selon les CDC et la BASHH, avant de pouvoir recommander la doxycycline comme traitement prophylactique [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. La prise de doxycycline en tant que prophylaxie pré ou postexposition pour la syphilis ou la chlamydia n'est donc pas approuvée par la BASHH ni par l'Agence britannique de sécurité sanitaire (UKHSA) [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. Ces institutions soulignent également que l'usage d'antibiotiques pour la prophylaxie des ITSS est hors indication, n'est soutenu par aucune directive et n'est recommandé par aucune organisation professionnelle nationale en raison des préoccupations liées à la résistance aux antimicrobiens dans les organismes ITSS et non ITSS [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. Le risque de favoriser le développement ou l'acquisition d'une résistance à la tétracycline dans les bactéries responsables d'ITSS et dans le microbiome en général est aussi soulevé par les CDC [Workowski *et al.*, 2021]. La BASHH précise toutefois que plusieurs études cliniques sont en cours pour mesurer l'impact de la doxycycline en prophylaxie sur la résistance aux antimicrobiens, tant au niveau individuel qu'au niveau populationnel [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. Dans une revue des données

relatives à l'emploi prophylactique de la doxycycline, publiée par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et la HIV Medicine Association (HIVMA), les auteurs mentionnent que l'usage de la doxycycline en prophylaxie des infections bactériennes transmissibles sexuellement est prometteur, mais, conformément aux lignes directrices, ils sont d'avis que plusieurs priorités de recherche doivent être abordées avant de pouvoir en recommander l'usage à grande échelle [Grant *et al.*, 2020].

Reconnaissant que de nombreuses personnes prennent de la doxycycline en prophylaxie des ITSS, la BASHH et l'UKHSA recommandent aux cliniciens d'informer les gens, d'une part, des risques et, d'autre part, du bénéfice limité de cette pratique [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. De plus, une surveillance clinique des effets indésirables ainsi que des conseils doivent être proposés aux personnes qui utilisent la doxycycline en prophylaxie des ITSS [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. Enfin, la BASHH souligne que l'usage d'antibiotiques, autres que la doxycycline, comme prophylaxie de la syphilis et de la chlamydia, ou pour prévenir d'autres infections sexuellement transmissibles (ITSS), a peu de chances d'être efficace et doit être découragé [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021]. Les données scientifiques actuelles sont peu nombreuses, ne soutiennent que l'usage de la doxycycline comme prophylaxie postexposition, et aucune étude ne laisse croire que d'autres antibiotiques pourraient être efficaces [Kohli *et al.*, 2022; Saunders *et al.*, 2021].

Les professionnels de la santé et spécialistes interrogés dans le cadre des travaux confirment que la prophylaxie à l'aide de la doxycycline fait l'objet d'études internationales et demeure un sujet de débats. Ils rappellent notamment le faible nombre de participants de l'étude Doxy-PEP et soulignent par ailleurs que les résultats pertinents de cette étude, en faveur de l'usage de la doxycycline pour la réduction des ITSS, sont attribuables à l'infection à *Chlamydia trachomatis* plutôt qu'à celle par *T. pallidum*. Ils mentionnent également qu'une réduction des cas de syphilis infectieuse a été démontrée avec l'usage de la doxycycline en prophylaxie, dans une sous-étude de l'essai IPERGAY. Les experts consultés, qui mentionnent ne pas prescrire de doxycycline en prophylaxie dans leur pratique actuelle, précisent que cette pratique demeure peu employée au Québec. Certains spécialistes, qui rappellent par ailleurs que l'usage de la doxycycline en prophylaxie n'est pas recommandé, sont toutefois d'avis qu'une consultation en infectiologie pourrait être considérée pour certaines clientèles à haut risque (y compris notamment les personnes qui font usage de la prophylaxie préexposition pour le VIH) afin d'évaluer cette possibilité, au cas par cas.

FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique ou grise, une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une consultation des parties prenantes impliquées dans le traitement d'une infection syphilitique.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, y compris la médecine familiale, la microbiologie-infectiologie, la neurologie, l'obstétrique, la pharmacie et les soins infirmiers. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation du rapport par des lecteurs externes (une microbiologiste-infectiologue et une obstétricienne) a permis de vérifier en amont de leur publication la clarté et l'utilité des outils, ainsi que de soulever des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations contenues dans les outils cliniques. Des consultations ponctuelles auprès de professionnels possédant une expertise en ophtalmologie ont également été effectuées en cours de projet. Afin de s'assurer que les outils cliniques découlant des travaux sont clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels intervenant en première ligne et dans divers milieux ont aussi été consultés. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à la validation externe des travaux couvraient différentes régions sociosanitaires, y compris Montréal, la Capitale-Nationale, l'Estrie et le Nunavik.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent toutefois être signalées. Parmi les 15 guides de pratique clinique retenus pour les travaux, certains ne contenaient qu'une quantité limitée de recommandations ciblant un aspect isolé des questions d'évaluation (par exemple, le dépistage). De plus, selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II), la rigueur du processus d'élaboration de certains guides est inférieure à 70 % et très peu de documents fournissent une évaluation des forces et des limites de la preuve scientifique appuyant les recommandations élaborées. En outre, certaines recommandations sont difficilement applicables à la population québécoise (par exemple, l'administration d'un traitement selon l'approche syndromique dans les régions où les analyses de laboratoire ne sont pas disponibles). Enfin, peu de documents comportent des recommandations applicables aux personnes atteintes de neurosyphilis et aucune consultation en oto-rhino-laryngologie n'a été effectuée dans le cadre des travaux. Par ailleurs, bien que la stratégie de recherche inclue des dates de publication récentes, les guides retenus se basent sur des études et des documents passés qui méritent parfois d'être actualisés. De plus, l'INESSS n'a pas effectué une évaluation et une appréciation des données scientifiques des études primaires sur l'efficacité et l'innocuité des traitements antibiotiques, mais plutôt une appréciation secondaire à la suite de l'interprétation faite par les auteurs des GPC et autres documents retenus.

Par ailleurs, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire concernant l'application des recommandations de traitements ou des analyses de laboratoire n'a été réalisée.

Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risques associés, et demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé des première et deuxième lignes, la perspective des personnes atteintes de syphilis n'a pas été colligée ni celle des citoyens. Enfin, la perspective des ordres, fédérations et associations professionnelles, par le biais d'un comité de suivi, n'a pas été recueillie dans le cadre de ces travaux.

RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Dans le cadre des travaux, l'ensemble des considérations cliniques et des recommandations tirées de la revue systématique des guides de pratique clinique et des lignes directrices a été relevé, et ce, dans l'optique de soutenir la première et la deuxième ligne pour le repérage, le diagnostic, l'usage optimal des antibiotiques et le suivi des personnes atteintes de syphilis.

Des outils cliniques complémentaires à l'échelle du réseau pour soutenir les cliniciens

En raison du faible nombre d'outils disponibles pour guider les cliniciens dans leur démarche diagnostique et thérapeutique relative à la syphilis, l'INESSS a mis à jour le guide d'usage optimal en consultant les documents et outils complémentaires publiés par le ministère de la Santé et des Services sociaux et a travaillé en étroite collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec. Cette démarche a permis de s'assurer que les recommandations des différents outils cliniques sont harmonisées et complémentaires. De plus, les principaux outils pertinents ont été regroupés en annexe et des liens ont été ajoutés dans le corps du guide d'usage optimal afin de permettre aux cliniciens de s'y référer facilement, au besoin.

Un repérage et une prise en charge de la neurosyphilis améliorés

Des changements récents dans la prise en charge des personnes atteintes de neurosyphilis, concernant notamment les indications de ponction lombaire pour le diagnostic et pour le suivi des personnes atteintes, ont été décrits dans les lignes directrices et guides de pratique clinique publiés par d'autres organisations. De plus, au Québec, certains enjeux de repérage ont été rapportés pour cette population. L'INESSS a donc ajouté, dans le cadre de la mise à jour du guide d'usage optimal, une description plus détaillée des manifestations neurologiques de la syphilis ainsi qu'un questionnaire de repérage des principales manifestations à rechercher. De plus, pour faciliter la prise en charge conjointe avec un spécialiste, les indications de ponction lombaire ont été ajoutées. Ces compléments permettront de guider le diagnostic ainsi que les traitements de première et de deuxième intention puis les paramètres à surveiller dans le cadre du suivi, et ce, en conformité avec la littérature.

L'administration accélérée d'un traitement adéquat chez la femme enceinte pour freiner la syphilis congénitale

Lors des travaux, l'Institut a fait le choix de bonifier l'information relative à la prise en charge des femmes enceintes, en ajoutant notamment des repères cliniques et des recommandations sur le dépistage, le traitement complet et le suivi de cette population et en ajoutant des rappels importants relatifs à l'évaluation et au suivi du nouveau-né. Cette bonification, qui s'inscrit dans un contexte de recrudescence des cas de syphilis congénitale, pourrait accélérer la prise en charge et permettre l'administration rapide d'un

traitement adéquat chez les femmes enceintes atteintes de syphilis, et ce, afin de limiter la transmission de l'infection au fœtus et les conséquences importantes qui en découlent.

L'interprétation facilitée des résultats du sérodiagnostic de la syphilis pour guider la prise en charge et le traitement

Puisque l'interprétation des résultats du sérodiagnostic de la syphilis peut parfois être complexe, et ce, particulièrement en l'absence de résultats antérieurs chez une personne ayant déjà contracté la syphilis ou en présence de titres d'anticorps non tréponémiques faibles, le guide d'usage optimal a été bonifié par l'ajout notamment d'information sur la cicatrice sérologique, la réinfection et l'échec thérapeutique. De l'information relative aux analyses de laboratoire effectuées en cas d'antécédent connu d'infection syphilitique et aux résultats faussement positifs ou faussement négatifs des analyses sérologiques a également été ajoutée pour faciliter l'interprétation des résultats.

Depuis 2016, des changements dans les analyses de laboratoire disponibles pour le diagnostic de la syphilis ont été observés. Afin de mieux outiller les cliniciens, les changements relevés dans les analyses disponibles au Laboratoire de santé publique du Québec (ou au Laboratoire national de microbiologie) ont été indiqués dans l'actualisation du guide d'usage optimal.

Une prise en charge globale optimisée permettant de limiter les complications chez les personnes atteintes et le risque de transmission dans la population

Une infection non repérée ou traitée inadéquatement peut entraîner des répercussions importantes sur la qualité de vie de la personne, notamment en augmentant le risque de complications. Les infections non traitées contribuent par ailleurs à l'augmentation de la prévalence de la syphilis. Les présents travaux favorisent une prise en charge adéquate des personnes souffrant d'une infection syphilitique, et ce, en adéquation avec les plus récents guides de pratique clinique et lignes directrices. Les recommandations formulées dans ces travaux pourraient permettre de mieux repérer les personnes atteintes de syphilis et faciliter leur prise en charge rapide afin de limiter les risques de transmission, de réinfection ou de progression vers les stades tardifs de la syphilis. Chez les femmes enceintes, l'administration rapide d'un traitement efficace approprié au stade de l'infection pourrait permettre de limiter les risques de transmission de l'infection au fœtus et les conséquences importantes qui en découlent.

À terme, les changements et l'harmonisation de la pratique qui pourraient résulter de ces travaux dépendront toutefois :

- de la diffusion du guide d'usage optimal découlant des travaux;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la promotion de l'outil par les directions de santé publique au sein du réseau.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, les changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés notamment par le MSSS ou l'INSPQ ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

RÉFÉRENCES

- Aho J, Lybeck C, Tetteh A, Issa C, Kouyoumdjian F, Wong J, et al. Hausse des taux de syphilis au Canada, 2011 à 2020. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2022 2022. février/mars 2022.
- Apotex Inc. APO-DOXY hydrate de doxycycline en capsules. Monographie. Toronto : 2016. 29 novembre 2016.
- ASHM et NZSHS. Aotearoa New Zealand STI Guidelines for Primary Care. Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM), New Zealand Sexual Health Society Inc (NZSHS); 2021. Last updated December 2021. Disponible à : <https://www.nzshs.org/guidelines>; <https://sti.guidelines.org.au/>
- ASPC. Infections transmissibles sexuellement et par le sang : Guides à l'intention des professionnels de la santé. Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes.html>.
- ASPC. La syphilis au Canada: rapport technique sur les tendances épidémiologiques, les déterminants et interventions. Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 2020. 18 novembre 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/maladies-et-affections/syphilis-rapport-epidemiologiques.html>.
- ASPC. Lignes directrices intérimaires pour le traitement de la syphilis pendant la pénurie de pénicilline G benzathine (Bicillin L-A) 2016. Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 2016.
- ASPC. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Treponema pallidum. Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 2014. Date de modification : 2014-09-19. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/treponema-pallidum-fiche-technique-sante-securite-agents-pathogenes.html>.
- Birrell JM, Lowe M, Gunathilake M, Krause V. 'Neurosyphilis in the Northern Territory of Australia: a clinical guideline'. Intern Med J 2022;09:09.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Cmaj 2010;182(18):E839-42.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Syphilis et grossesse : redoubler de vigilance! 2019. 4 juin 2019. Disponible à : <http://www.cmq.org/page/fr/syphilis-et-grossesse-redoubler-de-vigilance.aspx>.

- Communicable Diseases Network Australia (CDNA). Syphilis - CDNA National Guidelines for Public Health Units. 2018. June 2018. Disponible à : <https://www.health.gov.au/resources/collections/cdna-series-of-national-guidelines-syphilis>.
- David M, Hcini N, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: A literature review. *Prenatal Diagnosis* 2022;42(5):643-55.
- Fresenius Kabi Canada Ltée. Ceftriaxone pour injection. Monographie. Toronto 5. 2022 : janvier 2022.
- Fresenius Kabi Canada Ltée. Pénicilline G sodique pour injection, USP. Monographie. Toronto 3. 2019 : juillet 2019.
- Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infectious Diseases Now* 2021;51(2):114-39.
- INESSS. Syphilis : repérage, diagnostic, usage optimal des antibiotiques et suivi - Annexes complémentaires. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2022.
- INESSS. Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2017a. 20 février 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-la-standardisation-des-pratiques-relatives-aux-allergies-aux-beta-lactamines-modifications-apportees-au-rapport-du-20-fevrier-2017.html>.
- INESSS. Outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2017b. Juin 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-la-standardisation-des-pratiques-relatives-aux-allergies-aux-beta-lactamines-modifications-apportees-au-rapport-du-20-fevrier-2017.html>.
- INESSS. Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines - Addenda. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2017c. Juin 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-la-standardisation-des-pratiques-relatives-aux-allergies-aux-beta-lactamines-modifications-apportees-au-rapport-du-20-fevrier-2017.html>.
- INESSS. Syphilis. Guide d'usage optimal Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2016. mars 2016. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guides-dusage-optimal-sur-le-traitement-pharmacologique-des-itss.html>.

- INESSS. Allergies médicamenteuses - Définitions et manifestations cliniques - Outil interactif. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-la-standardisation-des-pratiques-relatives-aux-allergies-aux-beta-lactamines-modifications-apportees-au-rapport-du-20-fevrier-2017.html> (consulté le 23 novembre 2022).
- INSPQ. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2019. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ),; 2021. Mars 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2612>.
- INSPQ. Confirmation de la présence d'anticorps contre la syphilis. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ); 2019. révisé le 27 juin 2019. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/lspq/repertoire-des-analyses/syphilis-confirmation>.
- INSPQ. Mise à jour des algorithmes de sérodiagnostic de la syphilis. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2016. 14 janvier 2016. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/sujets/syphilis>.
- INSPQ. Analyses de laboratoire recommandées pour le dépistage de la syphilis. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2015. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/sujets/syphilis>.
- 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.
- KCE. Diagnosis and management of gonorrhoea and syphilis. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2019.
- Kingston M, Fifer H, French P, Wilson J, Tipple C. Amendment to the UK guidelines on the management of syphilis 2015: Management of syphilis in pregnant women. *Int J STD AIDS* 2019;30(13):1344-5.
- Kohli M, Medland N, Fifer H, Saunders J. BASHH updated position statement on doxycycline as prophylaxis for sexually transmitted infections. *Sexually Transmitted Infections* 2022;98(3):235-6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- MSSS. Appel à la vigilance - Augmentation des cas de syphilis congénitale. Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS),; 2022a. juin 2022. Disponible à : <http://www.cmq.org/pdf/actualites-pour-medecins/22-ms-02476-0a-pj1-appelvigilance-syphiliscongenitale.pdf>.

- MSSS. Liste des maladies, infections et intoxications à déclaration obligatoire (MADO). Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2022b. 15 septembre 2022. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/maladies-a-declaration-obligatoire/mado/demarche-pour-les-medecins/>.
- MSSS. ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés – Intervention préventive relative aux ITSS. Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019. 20 novembre 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000098/?&date=DESC& sujet=itss&critere=sujet>.
- MSSS. Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang. Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019a. 20 novembre 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000090/>.
- MSSS. Soutenir la personne atteinte d'une ITSS pour qu'elle avise ses partenaires : quatre étapes - Intervention préventive relative aux ITSS. Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019b. 20 novembre 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000099/>.
- MSSS. Vaccination et ITSS. Intervention préventive relative aux ITSS Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019c. 20 novembre 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000104>.
- MSSS. La prise en charge et le traitement de la syphilis chez les adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Guide pour les professionnels de la santé du Québec Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. 19 avril 2016.
- NSW. Syphilis - NSW Control Guideline for Public Health Units. New South Wales Department of Health (NSW); 2021. 2021-05-13. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/syphilis.aspx>.
- NZSHS. NZSHS Position Statement on Re-Testing Pregnant Women for Syphilis Infection or Reinfection. New Zealand Sexual Health Society Inc (NZSHS); 2020a. December 2020. Disponible à : <https://www.nzshs.org/guidelines>.
- NZSHS. NZSHS Syphilis in Pregnancy Guideline. New Zealand Sexual Health Society Inc (NZSHS); 2020b. September 2020. Disponible à : <https://www.nzshs.org/guidelines>.
- Patriquin G, LeBlanc J, Heinstein C, Roberts C, Lindsay R, Hatchette TF. Cross-reactivity between Lyme and syphilis screening assays: Lyme disease does not cause

- false-positive syphilis screens. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2016;84(3):184-6.
- Pfizer Canada SRI. Monographie de produit - BICILLIN L-A (pénicilline G benzathine). Kirkland (QC) : 2020. 8 avril 2020.
- Québec Gd. Loi sur l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2021;i-1303.
- Salazar JC et Cruz AR. Syphilis infection. 2022. June 2022. Disponible à : <https://bestpractice.bmj.com/>.
- Saunders J, Kohli M, Medland N, Fifer H. Position statement on Doxycycline as Prophylaxis for Sexually Transmitted Infections 2021 Update. *British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)*; 2021. November 2021.
- Société canadienne de pédiatrie. La syphilis congénitale n'est plus seulement d'intérêt historique. 2018. 28 février 2018. Disponible à : [https://cps.ca/fr/documents/position/syphilis-congenitale - :~:text=Ce%20ph%C3%A9nom%C3%A8ne%20a%20suscit%C3%A9%20une,n'a%20pas%20%C3%A9t%C3%A9%20envisag%C3%A9.](https://cps.ca/fr/documents/position/syphilis-congenitale-:~:text=Ce%20ph%C3%A9nom%C3%A8ne%20a%20suscit%C3%A9%20une,n'a%20pas%20%C3%A9t%C3%A9%20envisag%C3%A9.)
- Tyndall Jess. AACODS Checklist. Flinders University; 2010. Nov 2020. Disponible à : <https://fac.flinders.edu.au/dspace/api/core/bitstreams/e94a96eb-0334-4300-8880-c836d4d9a676/content>.
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. 2022.
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). Possible False RPR Reactivity with BioPlex 2200 Syphilis Total & RPR Test Kit Following a COVID-19 Vaccine - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. 2021.
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Syphilis Infection in Nonpregnant Adolescents and Adults: Screening (Draft). 2022;
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Jama* 2018;320(9):911-7.
- Wedi B, Aberer W, Brockow K, Dickel H, Brehler R, Jakob T, et al. Induction of penicillin tolerance during pregnancy: Allergological opinion on the recommendation of the current AWMF Guidelines on Diagnosis and Treatment of Syphilis (AWMF Registry No. 059-002). *Allergol Select* 2021;5:67-71.
- WHO. World Health Organization 2021;06:06.
- WHO. World Health Organization 2017;
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1-187.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Quelles sont les pratiques cliniques optimales au regard du diagnostic, du traitement et du suivi de la syphilis?

Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à mettre à jour dans le guide d'usage optimal. Elles ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées (*outcome*, paramètres d'intérêt) et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions (*health care setting*).

- Quels sont les principaux modes de transmission et les facteurs de risques de contracter l'infection?
- Quelles sont les manifestations cliniques et les atteintes possibles de la syphilis en fonction des différents stades de la maladie?
- Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives à la prise en charge de la syphilis chez les personnes âgées de 14 ans et plus concernant :
 - la démarche diagnostique, y compris les analyses de laboratoire à effectuer selon les facteurs de risque, les co-infections et les antécédents d'infection à *T. pallidum* (y compris les indications de ponction lombaire);
 - les populations les plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage de la syphilis selon les normes en vigueur au Québec;
 - les traitements pharmacologiques selon le tableau clinique et la population, y compris l'information sur la posologie, la teneur et la durée du traitement, de même que les contre-indications médicamenteuses et les alternatives le cas échéant;
 - la prise en charge et les populations particulières à considérer (par exemple, femmes enceintes, personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH));
 - le suivi, notamment en ce qui concerne la réaction de Jarisch-Herxheimer, les tests de contrôle ainsi que les interventions à effectuer auprès du ou des partenaires;
 - les critères de consultation ou d'orientation en médecine spécialisée;
 - la déclaration des cas auprès des autorités compétentes;

- les principales interventions préventives relatives aux ITSS?
- Quelles sont les modalités de prise en charge en présence de symptômes neurologiques lorsqu'une syphilis latente tardive ne peut être exclue, notamment en ce qui concerne la durée totale et la nature du traitement (par exemple, pénicilline intraveineuse suivie d'une ou deux doses de pénicilline G benzathine intramusculaire)?

Méthodes de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée.

Stratégie de recherche de la littérature

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews). Elle est limitée aux documents publiés en français ou en anglais, et ce, entre janvier 2017 et juin 2022.

Une recherche manuelle de la littérature grise a également été effectuée en consultant les sites Internet d'agences d'évaluation, de sociétés savantes spécialisées dans le domaine et d'organismes de la santé, gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux en lien avec la thématique des travaux. Seuls les documents de pays dont la population, le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Québec ont été consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Royaume-Uni, Écosse). Advenant l'annonce sur le site Web d'une organisation qu'une mise à jour d'un document retenu est en cours, celle-ci a été contactée pour connaître l'horizon temporel de la nouvelle publication. Une recherche spécifique a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google par un seul professionnel scientifique. Les deux premières pages Web de la recherche ont été considérées en utilisant les mots clés suivant : *ITSS, syphilis, guide de pratique clinique, recommandations et sexually transmitted infections (STI), syphilis, guideline, guidance*. Enfin, les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a documenté le processus de recherche de la littérature.

Processus de mise à jour du repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'évaluation ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec la thématique des travaux ont été consultés environ deux mois avant l'étape de validation externe pour repérer de nouveaux documents ou des mises à jour de documents retenus.

Critères et processus de sélection de la littérature

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérées par la recherche bibliographique, a été effectuée par deux professionnels scientifiques, et ce, en considérant les critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([tableau A-1](#)). Par la suite, parmi les documents retenus, une seconde sélection a été faite par deux professionnels scientifiques après une lecture complète des publications et sur la base des mêmes critères qu'à l'étape précédente. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, si requis, l'avis d'une troisième personne a été considéré. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse, sauf dans le cas de mises à jour partielles impliquant qu'une version antérieure du document soit encore valide. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références et un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009], illustrant le processus de sélection des documents, est présenté à l'annexe B du document des annexes complémentaires [INESSS, 2022].

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Personne de 14 ans ou plus atteinte de syphilis primaire, secondaire, tertiaire, latente précoce, latente tardive, de neurosyphilis ou présumée atteinte de cette ITSS
INTERVENTIONS D'INTÉRÊT	<u>Dépistage (rappel des recommandations du MSSS)</u> <u>Démarche diagnostique</u> Physiopathologie (stade) Facteurs de risque Manifestations cliniques (symptômes et signes, atteintes) Modalités de pratique menant au diagnostic, y compris l'exclusion des diagnostics différentiels ou concomitants (p. ex. examens médicaux et analyses de laboratoire, incluant les indications de ponction lombaire) <u>Traitement pharmacologique (antibiotiques) de la syphilis</u> Modalités d'usage selon le stade et les atteintes (posologie, durée) Contre-indications Précautions

CRITÈRES D'INCLUSION	
	<p><u>Prise en charge</u></p> <p>Paramètres de suivi et aspects à surveiller</p> <p>Intervention auprès de la personne atteinte, y compris l'information à transmettre à la personne et aux autorités de santé publique</p> <p>Intervention auprès des partenaires, y compris le traitement empirique</p> <p>Situations requérant une consultation en médecine spécialisée</p>
PROFESSIONNELS AUXQUELS S'ADRESSENT LES TRAVAUX	Professionnels de la santé
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (<i>outcomes</i>)	Diagnostic, traitement et prise en charge des différents stades de la syphilis
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (<i>health care setting and context</i>)	Établissement de santé, groupe de médecine familiale (GMF), centre local de services communautaires (CLSC), clinique de dépistage, clinique privée, milieu carcéral
TYPE DE PUBLICATION	Guides de pratique clinique, rapports de consensus, conférences consensuelles, lignes directrices, rapports d'ÉTS ou tout autre document présentant des recommandations cliniques, y compris des revues systématiques
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Documents dont la qualité méthodologique est jugée adéquate à l'aide de la grille AGREE II (domaine de la rigueur)
ANNÉE DE PUBLICATION	2017 à 2022
LANGUE	Français ou anglais
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Enfants atteints de syphilis congénitale
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate d'après la grille d'évaluation AGREE II (domaine de la rigueur), sauf s'il n'y a pas d'autres documents de meilleure qualité (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention à considérer dans les travaux) ou si le document provient d'une société savante canadienne
INTERVENTIONS D'INTÉRÊT	Conseils comportementaux Dépistage dans les points de services (<i>point of care tests</i>)

Extraction des données issues de la littérature

L'extraction de l'information et des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un professionnel à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel. Afin de pallier le manque de données pertinentes pour l'analyse, le cas échéant, les auteurs de la publication concernée ont été contactés.

Évaluation de la qualité méthodologique

Les documents retenus ont été évalués indépendamment par deux professionnels. En présence d'une divergence importante relative à l'évaluation, un consensus a été recherché, à défaut duquel l'avis d'une troisième personne a été sollicité. Les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010]. Toutefois, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si les auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si, pour les besoins des présents travaux, seuls des informations cliniques (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel) de certains GPC ou tout autre document présentant des recommandations cliniques s'avéraient utiles, la qualité méthodologique de ces derniers n'a pas été évaluée, mais la liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) [Tyndall Jess, 2010] a été utilisée. La liste de vérification AACODS a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des documents de types amendement à un guide de pratique clinique, énoncé de position ou opinion d'experts [Tyndall Jess, 2010].

Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Pour toutes les questions d'évaluation, l'information clinique et les recommandations de pratique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations ont été précisées lorsque disponibles. Enfin, une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions, le cas échéant.

Méthode de synthèse des données scientifiques

Pour ce projet, il n'était pas prévu *a priori* de mener une recherche systématique d'études primaires ou de revues systématiques pour répondre aux questions d'évaluation.

Méthode de synthèse des données contextuelles

Lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de synthèse

Les éléments contextuels pertinents pour les travaux concernant le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des personnes atteintes de syphilis ont été synthétisés de façon narrative.

Stratégie de collecte des données contextuelles

Les documents et les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de pratique ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des ITSS, ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels ont été consultés par un professionnel scientifique. Les outils cliniques élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles sur Internet ont aussi été recensés, le cas échéant. Les documents pertinents et publiés en 2017 ou après ont été conservés.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de LégisQuébec¹⁶. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens ainsi que la télémédecine ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels.

Les monographies officielles, homologuées par Santé Canada, ont aussi consultées, et ce, par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS).

Extraction des données contextuelles

Aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyses.

Méthode d'analyse des données contextuelles

Une synthèse narrative des renseignements pertinents relatifs aux aspects cliniques à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information.

¹⁶ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2017/>.

Données clinico-administratives

Aucune recension des données clinico-administratives n'a été réalisée dans le cadre de ce projet puisque les travaux visent principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé dans le diagnostic et le traitement de la syphilis et qu'aucune recommandation à l'attention des décideurs n'a été élaborée.

Méthode de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux, dont celles des informateurs clés et des membres du comité consultatif. Ces échanges ont permis de comparer notamment l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise.

Type de synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects du guide d'usage optimal nécessitant une clarification, une précision ou une mise à jour.

À partir d'une série de questions servant à documenter les différents aspects des travaux, des consultations individuelles virtuelles de même que des échanges par courriel ou par un questionnaire Web ont été tenus.

Deux professionnels scientifiques de l'INESSS ont assisté aux entretiens qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Les comptes rendus de ces discussions ou les compilations des réponses reçues par courriel ou par la plateforme SurveyMonkey^{MC} ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe. Les documents sont tous consignés dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec la thématique des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied au commencement du projet. Il est composé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises : microbiologie-infectiologie, médecine familiale, médecine de laboratoire, neurologie, soins infirmiers et pharmacie. Des consultations ponctuelles auprès de professionnels possédant une expertise en ophtalmologie ont aussi été effectuées en cours de projet. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de

pratique et l'acceptabilité du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Dans le cadre des présents travaux, les membres ont été invités à partager leur point de vue à propos notamment des enjeux entourant le diagnostic (y compris l'interprétation des analyses de laboratoire), la prise en charge, les traitements pharmacologiques appropriés selon les atteintes et la population ainsi que le suivi des personnes atteintes de syphilis.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date, le lieu, la synthèse des points saillants des rencontres et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par un autre membre de l'équipe et par les membres présents aux rencontres. Ces documents sont consignés dans un espace de travail commun.

Comité de suivi

Pour ces travaux, il n'a pas été jugé pertinent de mettre en place un comité de suivi, et ce, en cohérence avec les travaux antérieurs de l'INESSS menés sur les ITSS.

Consultation de patients (patients partenaires, associations de patients)

Il n'y a pas eu de consultation auprès de patients en raison de la nature du présent projet ainsi que de l'absence de controverse scientifique ou d'enjeux éthiques en lien avec la thématique des travaux.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues, des comptes rendus ou de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique, et ce, en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation préalablement définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

Méthodes d'analyses pharmacoéconomiques et d'analyse budgétaire

Les travaux visent principalement à soutenir la pratique des cliniciens pour la prise en charge de la syphilis. Aucune formulation de recommandations à l'attention des décideurs pour lesquelles des analyses pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire seraient un critère d'évaluation pour accompagner la délibération n'a été effectuée.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations et de l'outil clinique

Groupe de travail

Le groupe de travail qui a pour rôle de collaborer à l'élaboration des recommandations de même qu'à la sélection des messages clés et des repères cliniques pour soutenir les prises de décision au regard du diagnostic, du traitement et du suivi (à la base de l'outil clinique conçu) est le même que celui constitué pour recueillir les perspectives des cliniciens (voir la section *Comité consultatif* ci-dessus).

Processus et méthode d'élaboration

Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des grandes étapes du cheminement clinique menant à la prise en charge de la syphilis. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et l'outil clinique, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les dimensions populationnelles, cliniques, professionnelles et organisationnelles en tenant compte de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, de l'information contextuelle et des perspectives des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([tableau A-2](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéficiaires d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi qu'avec le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité ont d'abord été invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés sur les documents finaux, par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. L'approbation finale des recommandations contenues dans l'outil clinique a été considérée comme unanime lorsque 100 % des participants étaient en accord, majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants étaient favorables et elle a été considérée comme un avis partagé lorsque 51 % à 79 % des membres étaient en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe. Lorsque des changements au contenu ont été proposés en cours de validation, les membres du comité consultatif ont été consultés par courriel afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

Tableau A-2 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS DE BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision :</p> <p>A. est associée à une obligation légale;</p> <p>B. peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <p>C. pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse;</p> <p>D. l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.</p> <p><i>Exemples :</i> « l'intervention X devrait être offerte... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter... », « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... », « ...ne permet pas de soutenir... »</p>

NIVEAU DE CONSENSUS DE BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <p>E. pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse;</p> <p>F. l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité);</p> <p>G. d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux, sont disponibles et peuvent être considérées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle.</p> <p><i>Exemple :</i> « ...L'intervention X <i>pourrait</i> considérer... », « l'usage de ...<i>pourrait être</i> considéré... »</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <p>H. en l'absence de données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants, ou à certains choix décisionnels.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel. 	<p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Validation par les pairs

Deux lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ces lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ils ont été conviés à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport « Guides et normes » et sur le guide d'usage optimal. Bien qu'ils révisent l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes ne révisent et n'approuvent pas les versions définitives.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale du guide d'usage optimal, de la clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été sollicités pour répondre à un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur une version préliminaire du guide. Les futurs utilisateurs ne valident pas la version définitive de l'outil.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans un document d'annexes complémentaires, le cas échéant, et intégrés dans les versions définitives des travaux. Les noms et affiliations des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont présentés dans les pages liminaires du rapport en soutien.

Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a déclaré les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, de nature relationnelle ou autre. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport par souci de transparence.

Gestion des références

Le logiciel EndNote a été utilisé pour la gestion des références afin de classer les documents répertoriés selon les questions clés ou les résultats d'intérêt et afin d'identifier les doublons. Le fichier a été géré par les membres de l'équipe de projet et enregistré dans un répertoire électronique consacré aux présents travaux.

Transfert de connaissances

Dans le cadre de sa mission, l'INESSS se doit de favoriser la mise en application de ses recommandations et guides par divers moyens de sensibilisation, d'information et de transfert de connaissances [Québec, 2021]. Par conséquent, une stratégie de transfert de connaissances sera élaborée par des professionnels scientifiques en cette matière, les professionnels scientifiques associés au projet et les utilisateurs ciblés, et ce, parallèlement à la production de ce produit de connaissances.

ANNEXE B

Principales manifestations cliniques de la syphilis en fonction du stade de l'infection

Tableau B-1 Principales manifestations cliniques de la syphilis en fonction du stade de l'infection

	Manifestations cliniques	Symptômes, signes et présentation (liste non exhaustive)	Évolution naturelle sans traitement	Diagnostic différentiel possible (liste non exhaustive)
SYPHILIS PRIMAIRE	Chancre	<ul style="list-style-type: none"> Papule qui évolue vers un ulcère classiquement unique, indolore, induré, superficiel au contour régulier et localisé au site d'inoculation (p. ex. dans les zones génitales, anales ou orale). Les chancres peuvent aussi être multiples, atypiques ou douloureux. 	<ul style="list-style-type: none"> Régression spontanée en 3 à 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> Herpès Lymphogranulomatose vénérienne Variole simienne Chancre mou
	Symptômes systémiques généraux	<ul style="list-style-type: none"> Adénopathie régionale 		
SYPHILIS SECONDAIRE	Atteintes cutanées	<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée généralisée, souvent maculo-papulaire, sur le tronc. L'éruption atteint régulièrement les paumes et les plantes des pieds. Lésions cutané-muqueuses buccales, linguales ou génitales (p. ex. plaques muqueuses). Condylomes plats affectant les zones chaudes et humides. 	<ul style="list-style-type: none"> Régression spontanée en 3 à 12 semaines Entre ensuite en latence Récurrence possible des symptômes pendant environ un an 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome mononucléosique ou autre exanthème viral Primo-infection par le VIH Éruptions médicamenteuses Pityriasis rosé Psoriasis en gouttes
	Symptômes systémiques généraux	<ul style="list-style-type: none"> Lymphadénopathie généralisée Syndrome d'allure grippale : fièvre, malaise, céphalée, myalgie, arthralgie, fatigue 		
	Atteinte d'organe	<ul style="list-style-type: none"> Hépatite 		
	Alopécie	Parcelaire, par plaques, éparses ou diffuse		
	Manifestations neurologiques	Voir NEUROSYPHILIS		
SYPHILIS TERTIAIRE	Manifestations cliniques	Symptômes, signes et présentation (liste non exhaustive)		
	Syphilis cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Anévrisme de l'aorte Insuffisance aortique Sténose ostiale des artères coronaires 		
	Gomme syphilitique	<ul style="list-style-type: none"> Nodules/plaques ou ulcères affectant la peau, les muqueuses, les viscères ou les os 		
Complications neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> Voir NEUROSYPHILIS 			

Tableau B-2 Principales manifestations cliniques de la neurosyphilis

	Manifestations cliniques	Symptômes, signes et présentation (liste non exhaustive)		
NEUROSYPHILIS	Manifestations précoces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méningite[†] <ul style="list-style-type: none"> ○ Céphalée, raideur de la nuque, fièvre, photophobie, nausées, vomissements, confusion ○ Dysfonctionnement des nerfs crâniens (névrite crânienne) ○ Crises d'épilepsie ▪ Syphilis méningo-vasculaire[†] (accident vasculaire cérébral) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémiparésie, hémihypoesthésie, dysphasie, hémianopsie ○ Crises d'épilepsie ▪ Anomalies otiques (voir OTOSYPHILIS) ▪ Anomalies oculaires (voir SYPHILIS OCULAIRE) ▪ Œdème papillaire <p>[†] Bien que la méningite et la syphilis méningo-vasculaire surviennent habituellement de façon précoce, elles peuvent également survenir tardivement.</p>		
	Manifestations tardives	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurosyphilis parenchymateuse <ul style="list-style-type: none"> ○ Paralyse générale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Troubles cognitifs évolutifs ▪ Changements de la personnalité ▪ Troubles psychiatriques (p. ex. psychose) ○ <i>Tabes dorsalis</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ataxie sensitive (ataxie, atteinte de la pallesthésie, atteinte de la proprioception, hyporéflexie) ▪ Douleurs paroxystiques des membres, du dos et du visage ▪ Incontinence ▪ Souvent en association avec les pupilles d'Argyll-Robertson ▪ Anomalies otiques (voir OTOSYPHILIS) ▪ Anomalies oculaires (voir SYPHILIS OCULAIRE) 		
	SYPHILIS OCULAIRE	Symptômes et signes	Diagnostics (p. ex. après un examen à la lampe à fentes)	
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vision trouble ▪ Rougeur oculaire ▪ Perte visuelle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Éclairs lumineux ▪ Corps flottants 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uvéite ▪ Névrite optique ▪ Autres manifestations neuro-ophtalmologiques ▪ Kératite ▪ Conjonctivite
	OTOSYPHILIS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte d'audition, acouphène, vertiges 		

ANNEXE C

Exemples de questions pour repérer une neurosyphilis (y compris la syphilis oculaire et l'otosyphilis)

Symptômes d'OTOSYPHILIS
1) Avez-vous récemment eu de nouveaux problèmes d'audition? 2) Avez-vous des bourdonnements dans les oreilles?
Symptômes de SYPHILIS OCULAIRE
3) Avez-vous eu récemment un changement de vision? 4) Voyez-vous des lumières clignotantes? 5) Voyez-vous des taches qui se déplacent ou flottent dans votre vision? 6) Avez-vous eu une vision floue?
Symptômes de NEUROSYPHILIS
7) Avez-vous des maux de tête? 8) Avez-vous été récemment confus? 9) Votre mémoire s'est-elle récemment détériorée? 10) Avez-vous de la difficulté à vous concentrer? 11) Avez-vous l'impression que votre personnalité a récemment changé? 12) Avez-vous un nouveau problème de marche? 13) Avez-vous des faiblesses ou des engourdissements dans les jambes?
Tous ces symptômes sont non spécifiques. Ils ne justifient pas nécessairement, lorsqu'isolés, une consultation en neurologie. Une telle consultation devrait être demandée selon le jugement clinique. Les professionnels de la santé doivent envisager l'évaluation et le traitement de la NEUROSYPHILIS chez les personnes qui présentent de nouveaux maux de tête persistants évalués comme étant modérés ou plus importants; un nouveau changement de la vision, y compris la perte de vision, une vision floue, la vision de taches ou de lumières clignotantes; un nouveau changement de l'ouïe, y compris la perte ou l'étouffement de l'audition ou des acouphènes; un changement nouveau et persistant de la personnalité, de la mémoire ou du jugement; un nouvel engourdissement des deux jambes; ou une nouvelle incoordination de la marche.

Adaptation en français de l'outil *Screening Questions for Neurosyphilis (Including Ocular and Ootosyphilis)*.
Source : Public Health Seattle and King County, 21 janvier 2015.

ANNEXE D

Analyses de laboratoire – Supplément d'information

Tableau D-1 Grille simplifiée d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis

Résultats des analyses sérologiques			Interprétations possibles
TT	TNT	Test (TT) de confirmation	
S.O.	Non réactif	S.O.	<ol style="list-style-type: none"> Pas de tréponématose (pas de syphilis) Si une syphilis en phase d'incubation est suspectée, prélever un 2^e échantillon 3 mois après le contact présumé Si une syphilis PRIMAIRE est suspectée, prélever un 2^e échantillon 2 à 4 semaines après le début des symptômes Si une syphilis SECONDAIRE est suspectée, aviser le laboratoire afin d'évaluer la possibilité d'un effet prozone¹ (applicable uniquement au TNT)
Non réactif	S.O.		
S.O.	Réactif (toutes les dilutions)	Réactif	<ol style="list-style-type: none"> Tréponématose syphilitique²; il est nécessaire de connaître la présentation clinique et les antécédents de traitement pour préciser l'interprétation : <ol style="list-style-type: none"> Syphilis PRÉCOCE : PRIMAIRE, SECONDAIRE ou LATENTE PRÉCOCE Syphilis LATENTE TARDIVE Syphilis TERTIAIRE Syphilis traitée avec persistance d'un RPR réactif
Réactif	Réactif (≥ 1:8)	S.O.	
Réactif	Réactif (dilution 1:1 à 1:4)	Réactif ou non nécessaire ³	
Réactif	Non réactif	Réactif	<ol style="list-style-type: none"> Tréponématose syphilitique²; il est nécessaire de connaître la présentation clinique et les antécédents de traitement pour préciser l'interprétation : <ol style="list-style-type: none"> Syphilis PRIMAIRE avant la séroconversion du TNT Syphilis SECONDAIRE avec effet prozone¹ du TNT Syphilis LATENTE TARDIVE après séroréversion du TNT Syphilis traitée Tréponématose non syphilitique possible (béjel, pian ou pinta)
S.O.	Réactif (toutes les dilutions)	Non réactif	<ol style="list-style-type: none"> Pas de tréponématose; TNT et TT faussement réactifs Si une syphilis en phase d'incubation ou une syphilis PRIMAIRE est suspectée, prélever un 2^e échantillon 2 à 4 semaines plus tard
Réactif	Non réactif ou réactif (dilution 1 :1 à 1 :4)		

NOTE : Cette grille d'interprétation est simplifiée. Pour plus d'information, consulter l'[Algorithme de détection de la syphilis](#)

S.O. : sans objet (non fait); TNT : test non tréponémique; TT : test tréponémique

¹ Effet prozone : un spécimen ayant une haute concentration d'anticorps peut donner un résultat de TNT faussement négatif lorsque le sérum utilisé n'est pas dilué.

² Il s'agit d'une MADO par le laboratoire et par le médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée.

³ En présence d'un TT réactif dont l'intensité du signal dépasse le seuil établi par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), le test de confirmation n'est pas nécessaire, même si le titre du TNT est faible.

Tableau D-2 Sérologie – Types d’analyses utilisées au Québec

Test	Employé notamment pour :	Essais réalisés dans les laboratoires du réseau	Particularités
TEST TRÉPONÉMIQUE (TT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L’analyse initiale dans un contexte de dépistage ou de diagnostic (dans les laboratoires utilisant l’algorithme inversé) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L’épreuve immunoenzymatique [Enzyme Immunoassay (EIA)] ▪ L’épreuve de chimiluminescence [Chemiluminescence Immunoassay (CIA)] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reste positif à vie, bien qu’une séroréversion soit possible chez certaines personnes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La confirmation (réalisée au LSPQ) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le test d’agglutination passive de particules de <i>T. pallidum</i> [<i>T. pallidum</i> Particle Agglutination (TP-PA)] ▪ L’épreuve immunoenzymatique sur bandelettes [Line Immunoassay (INNO-LIA)] 	
TEST NON TRÉPONÉMIQUE (TNT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L’analyse initiale dans un contexte de dépistage ou de diagnostic (dans les laboratoires utilisant l’algorithme classique) ▪ L’analyse complémentaire lorsque le TT est réactif (dans les laboratoires utilisant l’algorithme inversé) ▪ La précision du stade de l’infection ▪ Le suivi (réponse au traitement) ▪ La détection d’une réinfection 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour l’analyse du sérum : test rapide de la réagine plasmatique [Rapid Plasma Reagin (RPR)] ▪ Pour l’analyse du LCR : test du laboratoire de recherche sur les maladies vénériennes [Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualitatif ou quantitatif ▪ Titre en corrélation avec l’activité de la maladie

Information supplémentaire – sérologie

- Pour plus de détails sur les analyses sérologiques, consulter les documents produits par l’Institut national de santé publique du Québec :
 - [Algorithme de détection de la syphilis](#);
 - [Confirmation de la présence d’anticorps contre la syphilis](#) (Guide des services);
 - [Détection de la neurosyphilis](#) (Guide des services).

ANNEXE E

Précisions et ressources additionnelles

Tableau E-1 Identifier les partenaires à aviser

STADE	CONTACT SEXUEL AVEC LA PERSONNE ATTEINTE (extrait des recommandations du MSSS)
PRIMAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ 3 mois avant le début des symptômes▪ Date du début des symptômes inconnue : 4 mois et une semaine avant le prélèvement
SECONDAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ 6 mois avant le début des symptômes▪ Date du début des symptômes inconnue : 8 mois avant le prélèvement
LATENTE PRÉCOCE	<ul style="list-style-type: none">▪ 12 mois avant le prélèvement
LATENTE TARDIVE	<ul style="list-style-type: none">▪ Titre du TNT \leq 1:32 → Partenaires actuels ou anciens qui ont eu une relation de longue durée avec la personne infectée▪ Titre du TNT $>$ 1:32 → Partenaires de la dernière année

Prise en charge des populations particulières



Pour les personnes co-infectées par le VIH, consulter le document produit par le ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2016].



Pour plus de ressources sur la prise en charge des femmes enceintes et sur la SYPHILIS CONGÉNITALE, consulter

- L'article de la Société canadienne de pédiatrie [La syphilis congénitale n'est plus seulement d'intérêt historique](#)
- Les documents publiés par le MSSS et le Collège des médecins du Québec (CMQ) : [Appel à la vigilance](#) et [Syphilis et grossesse : redoubler de vigilance!](#)

Interventions préventives relatives aux ITSS

Lorsqu'une personne consulte, notamment pour une ITSS, pour la contraception ou dans le cas d'un examen clinique préventif, les cliniciens devraient :

- Rechercher les facteurs de risque pour les ITSS et dépister selon les indications, puisque plusieurs personnes sont asymptomatiques et ignorent qu'elles sont infectées :
 - [ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés](#)
 - [Estimation du risque associé aux activités sexuelles](#)

- Procéder à la vaccination selon les normes en vigueur :
 - [Protocole d'immunisation du Québec](#)
 - [Vaccination et ITSS](#)
- Au besoin, consulter les différents outils du MSSS associés à l'intervention préventive relative aux ITSS, notamment les suivants :
 - [Guide de la PPrE pour les professionnels de la santé du Québec](#)
 - [Soutenir la personne atteinte d'une ITSS pour qu'elle avise ses partenaires : quatre étapes](#)
 - [Outils de prévention clinique des ITSS](#)
 - [Prélèvements et analyses recommandés chez une personne asymptomatique - Syphilis, hépatites B et C, VIH](#)
 - [Personne exposée à une ITSS : que faire?](#)
 - [Recrudescence de la lymphogranulomatose vénérienne au Québec : détection et traitement](#)
 - [Ressources – Intervention préventive relative aux ITSS](#)
 - [Site Internet, dépliants et brochures à l'intention des patients \(p. ex. Entre caresses et baisers, une ITSS s'est faufilée... Il faut en parler\)](#)

Documents de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)

- [Infections transmissibles sexuellement et par le sang : Guides à l'intention des professionnels de la santé](#)
- [Lignes directrices intérimaires pour le traitement de la syphilis pendant la pénurie de pénicilline G benzathine](#)
- [La syphilis au Canada : rapport technique sur les tendances épidémiologiques, les déterminants et les interventions](#)

Documents de l'INESSS

- [Guides d'usage optimal sur le traitement pharmacologique des ITSS](#)
- [Infection confirmée à *Mycoplasma genitalium*](#)

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

