



Mise à jour des algorithmes de sérodagnostic de la syphilis

AVIS SCIENTIFIQUE

AUTEURS

Claude Fortin, médecin microbiologiste-infectiologue
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal – Hôpital Notre-Dame

Annick Trudelle, M.Sc.,
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Annie-Claude Labbé, médecin microbiologiste-infectiologue
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Gilles Lambert, médecin-conseil
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bouchra Serhir, Ph.D, responsable du secteur sérodiagnostic et virologie
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DES MEMBRES DU COMITÉ SUR LES ANALYSES DE LABORATOIRE LIÉES AUX INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT ET PAR LE SANG (CALI)

Le Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI) est un comité permanent d'experts formé avec l'accord du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et de l'Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec (AMMIQ). Il relève de l'unité sur les ITSS de la Direction des risques biologiques et de la santé au travail de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Il est rattaché au directeur du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) pour les aspects de laboratoire ainsi qu'au directeur de la Direction des risques biologiques et de la santé au travail (DRBST) pour les aspects de santé publique. Le CALI a le mandat de fournir une expertise scientifique et de formuler des recommandations et avis visant les activités de laboratoire à des fins de dépistage, de diagnostic, de suivi et de contrôle des ITSS. La liste des membres 2013-2014 est présentée à la page suivante.

MISE EN PAGE

Virginie Boué, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Le CALI remercie les membres du CALI pour leur implication et leur collaboration.
Ces recommandations ont été commentées et approuvées par les membres du CALI.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 1^{er} TRIMESTRE 2016
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-74529-7 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2016)

Liste des membres du CALI

Année d'exercice 2013-2014 (en ordre alphabétique)

Isabelle Alarie, médecin microbiologiste-infectiologue
CHUS Hôpital Fleurimont

Louise Charest, omnipratrice
Clinique médicale l'Actuel

Marc Dionne (membre d'office), directeur scientifique
Institut national de santé publique du Québec

Patrick Dolcé, médecin microbiologiste-infectiologue
Hôpital régional de Rimouski

Claude Fortin, médecin microbiologiste-infectiologue
CHUM Hôpital Notre-Dame

Éric Frost, microbiologiste
Université de Sherbrooke

Lise Guérard (membre d'office), chef de service
Service de lutte contre les ITSS, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Annie-Claude Labbé, médecin microbiologiste-
infectiologue et présidente du CALI
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Diane Lambert, médecin-conseil
Direction de santé publique des Laurentides

Gilles Lambert, médecin-conseil
Institut national de santé publique du Québec

Pierre Lebel, médecin microbiologiste-infectiologue
Hôpital général de Montréal

Brigitte Lefebvre, microbiologiste
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut
national de santé publique du Québec

France Morin, omnipratrice
CLSC la Pommeraie

Donald Murphy, microbiologiste
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut
national de santé publique du Québec

Jean-François Paradis (membre d'office), médecin
microbiologiste-infectiologue
Président de l'AMMIQ

Raymond Parent (membre d'office), chef d'unité
scientifique
Institut national de santé publique du Québec

Marc Steben, médecin-conseil
Institut national de santé publique du Québec

Isabelle Tétrault, médecin microbiologiste-infectiologue
CHA Hôpital Enfant-Jésus

Cécile Tremblay (membre d'office), directrice
scientifique
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut
national de santé publique du Québec

Annick Trudelle, conseillère scientifique et
coordonnatrice du CALI
Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Venne, médecin-conseil
Service de lutte contre les ITSS, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Table des matières

Liste des sigles et acronymes	IV
Faits saillants.....	1
1 Contexte	2
2 Mise à jour des algorithmes de sérodiagnostic de la syphilis suite à un projet d'assurance-qualité	2
2.1 Contexte.....	2
2.2 Projet d'assurance qualité	3
2.3 Modifications proposées	5
3 Mise à jour des documents du réseau en lien avec les modifications à l'algorithme II	5
3.1 Déclaration MADO (maladie à déclaration obligatoire).....	5
3.2 « Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis » de l'INESSS.....	6
4 Algorithmes de détection et de confirmation sérologique de la syphilis – Mise à jour 2014.....	7
4.1 Algorithme I de détection et de confirmation sérologique de la syphilis (débutant par un RPR)	7
4.2 Algorithme II de détection et de confirmation sérologique de la syphilis (débutant par un EIA/CIA)	8
5 Grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis – Mise à jour 2014.....	10
6 Conclusion	12
Références.....	12

Liste des sigles et acronymes

CALI	Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS
CIA	Essai immunoenzymatique à chimiluminescence
CITSS	Comité sur les ITSS
DRBST	Direction des risques biologiques et de la santé au travail
EIA	Essai immunoenzymatique
GQDITSS	Guide québécois de dépistage des ITSS
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INNO-LIA	<i>Inno genetics line immunoassay</i>
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITSS	Infection(s) transmissible(s) sexuellement et par le sang
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RPR	<i>Rapid plasma reagin</i>
SLITSS	Service de lutte contre les ITSS
TP-PA	<i>Treponema pallidum-particle agglutination</i>
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Faits saillants

En novembre 2009, un sous-comité du Comité sur les ITSS (CITSS) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) formulait des recommandations afin d'optimiser le diagnostic de la syphilis au Québec. Le CITSS a donc publié un rapport proposant deux algorithmes de détection de la syphilis ainsi qu'une grille pour soutenir les cliniciens dans l'interprétation des différents profils sérologiques pouvant être obtenus avec ces algorithmes. La grille d'interprétation incluait des commentaires standardisés établis pour chaque combinaison de résultats sérologiques.

Ces deux algorithmes ont été implantés dans les laboratoires de biologie médicale du Québec en février 2010.

Le Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI) de l'INSPQ, suite à sa création en 2011, a fait un suivi de la mise en place de ces recommandations implantées en février 2010.

Cet avis du CALI présente les modifications et nouveautés apportées au dépistage et au diagnostic de la syphilis au Québec depuis la parution du document « Faits saillants » du « Rapport du sous comité Épreuves de détection de la syphilis » publié en novembre 2009 :

- Un projet d'assurance qualité réalisé par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) et le CALI en 2012-2013 a démontré que 3 % des sérums réactifs par EIA/CIA et réactifs par RPR avec titre de 1:1 à 1:4 étaient faussement classifiés comme provenant de patients atteints de syphilis.
- Les résultats du projet d'assurance qualité ont mené, en mai 2013, à la modification des algorithmes de sérodiagnostic de la syphilis, en recommandant aux laboratoires de biologie médicale utilisant l'algorithme II (algorithme à séquence inversée) d'acheminer au LSPQ tous les sérums réactifs par EIA/CIA et par RPR dont le titre est de 1:1 à 1:4 pour confirmation tréponémique (TP-PA et INNO-LIA).
- Les modifications à l'algorithme II ont également mené à certains changements dans la grille d'interprétation qui avait été développée en 2010.

En janvier 2014, des modifications ont été apportées à deux documents de référence afin de tenir compte des modifications apportées à l'algorithme II et à la grille d'interprétation :

- Mise à jour du mémo « Déclaration des résultats de test de laboratoire en lien avec la syphilis » du ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Mise à jour du « Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis » de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

1 Contexte

En 2007, le Comité sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang (CITSS) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) recevait le mandat de formuler des recommandations afin d'optimiser le diagnostic de la syphilis au Québec. En ce sens, le CITSS forma un sous-comité *ad hoc*, nommé « Épreuves de détection de la syphilis », afin de répondre à ce mandat.

Les travaux de ce sous-comité ont mené à la publication, en novembre 2009, d'un rapport proposant deux algorithmes de détection de la syphilis ainsi qu'une grille d'interprétation pour les différents profils sérologiques pouvant être obtenus avec les algorithmes, incluant des commentaires standardisés établis pour chaque combinaison de résultats sérologiques(1). Un document « Faits saillants » accompagnait la publication du rapport(2). Les deux algorithmes validés par le sous-comité « Épreuves de détection de la syphilis » ont été implantés dans les laboratoires de biologie médicale du Québec en février 2010. Depuis, les laboratoires de biologie médicale suivent l'un ou l'autre des algorithmes suggérés, soit l'algorithme I qui débute par une épreuve non tréponémique (RPR), ou l'algorithme II qui débute par une épreuve tréponémique de type EIA ou CIA.

Suite à la création du CALI à l'INSPQ en 2011, le comité a formé un groupe de travail dont le mandat principal était de faire un suivi de la mise en place des recommandations implantées en février 2010 et de répondre aux demandes du réseau concernant le dépistage et le diagnostic de la syphilis.

Suite à sa création, le groupe de travail « Syphilis » du CALI a réalisé un projet d'assurance qualité à l'échelle provinciale, ayant pour objectif de documenter la proportion de sérums avec profil EIA/CIA réactif et RPR réactif à titre faible qui se révèlent non réactifs à des tests de confirmation réalisés au LSPQ. Ce projet a ainsi déterminé la proportion de ces sérums présentant ce profil qui ne représentent pas de réelles tréponématoses syphilitiques. Ces travaux ont mené à une modification de l'algorithme II (voir section 4 : « Algorithmes de détection et de confirmation sérologique de la syphilis – Mise à jour 2014 »). Cette modification à l'algorithme II a été accompagnée d'une mise à jour de la grille d'interprétation (voir section 5 :

« Grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis – Mise à jour 2014 »).

Suite à l'implantation de ces modifications, le groupe de travail a participé à une mise à jour conséquente des documents du réseau en lien avec les changements à l'algorithme II, soit :

- Le mémo « Déclaration des résultats de test de laboratoire en lien avec la syphilis » du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)(3);
- Le « Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis » de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)(4).



La présente publication du CALI précise les modifications et nouveautés apportées au dépistage et au diagnostic de la syphilis au Québec depuis la parution du document « Faits saillants » du « Rapport du sous comité Épreuves de détection de la syphilis » publié en novembre 2009(2). Il est important de noter que les recommandations contenues dans ce rapport ne s'appliquent qu'au sérodiagnostic de la syphilis chez les adultes et chez les enfants de plus de deux ans.

2 Mise à jour des algorithmes de sérodiagnostic de la syphilis suite à un projet d'assurance-qualité

2.1 Contexte

Les laboratoires qui suivent l'algorithme II, dit « à séquence inversée », débutent par un test tréponémique de type EIA ou CIA. Lorsque l'EIA/CIA est réactif, un RPR est réalisé. Selon l'algorithme établi en 2010, seuls les sérums avec un profil EIA/CIA réactif et RPR non réactif étaient acheminés au LSPQ pour confirmation par test tréponémique spécifique (TP-PA et/ou LIA). Toutefois, à la lumière de données préliminaires publiées dans la littérature ou présentées lors de congrès scientifiques(5), une inquiétude a été soulevée quant à la proportion de sérums EIA/CIA réactifs et RPR réactifs qui pourraient ne pas être associés à de réelles tréponématoses syphilitiques, particulièrement lorsque le titre du RPR est faible. Pour

étudier ce phénomène dans le réseau de laboratoires québécois, un projet d'assurance qualité a été réalisé par le LSPQ, conjointement avec le groupe de travail syphilis du CALI en 2012-2013.

2.2 Projet d'assurance qualité

L'objectif principal de cet exercice était de vérifier, parmi les sérums testés dans les laboratoires de biologie médicale du Québec présentant le profil « réactif par EIA/CIA et réactif par RPR avec un titre faible ($\leq 1:8$) », quelle était la proportion de ceux qui s'avèrent négatifs par tests de confirmation tréponémique réalisés au LSPQ (TP-PA et INNO-LIA).

Un total de 427 sérums réactifs par EIA/CIA et réactifs par RPR avec un titre de 1:1 à 1:8 ont été soumis à l'algorithme de confirmation au LSPQ. Ces résultats ont été présentés au congrès ISSDTR 2013 (voir figure 1). Les résultats de confirmation ont démontré que 3 % des sérums réactifs par EIA/CIA et réactifs par RPR avec titre de 1:1 à 1:4 étaient faussement classifiés comme provenant de patients atteints de syphilis. Cette proportion allait jusqu'à 7,7 % parmi les sérums RPR réactif avec titre de 1:1 (voir tableau 1).

Tableau 1 Résultats de confirmation des sérums EIA réactifs avec titre de RPR entre 1:1 et 1:8

Titre du RPR des sérums EIA réactifs	Nombre de sérums	Nombre de sérums non réactifs aux tests de confirmation du LSPQ (faux positifs)
1:1	142	11 (7,7 %)
1:2	124	2 (1,6 %)
1:4	97	1 (1,0 %)
1:8	64	0 (0 %)
TOTAL	427	14 (3,3 %)

P2.070 No misclassification of syphilis cases using a reverse sequence algorithm in reactive enzyme immunoassay and reactive RPR samples when RPR titer above 1:4

C. Fortin^{1,6}, AC. Labbé^{2,6}, L. Côté³, J. Fafard⁴, L. Delorme⁵, A. Trudelle⁶, C. Tremblay^{6,7} and B. Serhir^{6,7}.

¹Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, ²Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, ³Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, ⁴Centre Hospitalier Pierre-Le-Gardeur, Terrebonne, ⁵Hôpital Charles-Lemoyne, Longueuil, ⁶Institut national de santé publique du Québec, Montréal, ⁷Laboratoire de santé publique du Québec, Montréal, Canada



Recent recommendations propose that serum samples receive by both a syphilis enzyme immunoassay (EIA) or a chemiluminescence assay (CIA) and RPR may be reported as positive for syphilis without the need for confirmatory testing. However uncertainty exists regarding serum samples with low RPR titres. Reactive samples for EIA/CIA and RPR were analysed in a study of 1000 samples from 2003 to 2013 were systematically tested with TPPA and if negative with LIA. Syphilis infection was defined by a reactive TPPA or LIA. Samples reactive for EIA/CIA and RPR with titres ranging from 1:1 to 1:8 were submitted for confirmatory testing. Of the 1000 samples, 100 were classified as true positives, 100 as true negatives, 100 as false positives and 700 as misclassified as syphilis cases. When stratifying by RPR titre, unconfirmed samples (misclassified cases) were found only in samples with RPR of 1:1 to 1:4. All samples with titres of 1:8 were classified as true syphilis cases. Proportion of confirmed cases increased with RPR titre. In summary, 3% of RPR reactive low titre RPR reactive samples were found to have been classified as syphilis cases on treatment. This finding may be of importance. However, how many misclassified cases were in samples with a titre of 1:4 or lower. A safe an cost-effective approach for EIA/CIA reactive and RPR reactive samples management in a reverse sequence algorithm may be to submit only samples with low

- Since the availability of enzyme immunoassays (EIA) and chemiluminescence immunoassays (CIA/CLIA), reverse sequence algorithm for syphilis screening (screening with a treponemal test followed by a rapid plasma reagin test when reactive) have been increasingly adopted.
- Such an algorithm was implemented in the province of Quebec in January 2010 (Figure 1).

```
graph TD; A[EIA/CLIA] --> B[Reactive]; A --> C[Non Reactive]; B --> D[Qualitative/Quantitative RPR]; D --> E[Reactive]; D --> F[Non Reactive]; E --> G[TP-PA]; F --> G; G --> H[Reactive]; G --> I[Inconclusive]; G --> J[Non reactive]; I --> K[LIA]; J --> K; K --> L[Non reactive]; K --> M[Indeterminate]; K --> N[Reactive];
```

The flowchart illustrates the diagnostic algorithm for *E. coli* O157 infection. It begins with EIA/CLIA testing. If reactive, it proceeds to Qualitative/Quantitative RPR. If RPR is reactive, it proceeds to TP-PA. If RPR is non-reactive, it also proceeds to TP-PA. If TP-PA is reactive, it is a positive result. If TP-PA is inconclusive or non-reactive, it proceeds to LIA. If LIA is non-reactive or indeterminate, it is a negative result. If LIA is reactive, it is a positive result.

Diagnostic Lab
Reference Lab

* Indicated results are presented in italics.

- CDC recommends confirmation of discordant results [reactive EIA/CIA and nonreactive rapid plasma regain (RPR)] with a subsequent confirmatory treponemal test such as a *Treponema pallidum* particle agglutination (TPPA) assay. (1,2)
- However the necessity to confirm all reactive sera by both EIA/CIA and RPR, regardless of titer is still controversial. (3)

- To establish the rate of treponemal confirmation of sera reactive by both EIA/CIA and RPR when RPR titer is low, using the province of Québec's reverse sequence algorithm.
- Establish the rate of misclassification of syphilis cases in EIA/CIA and low-titer RPR reactive sera in our setting.

- From December 14th 2012 to February 18th 2013, five Quebec diagnostic laboratories prospectively tested sera reactive by both EIA/CIA and RPR with titers ranging from 1:1 to 1:64 to the provincial reference laboratory for treponemal confirmation with TPPA (Serodia TP-PAP, Fujirebio Diagnostics) and, if negative or inconclusive, with a line immunoassay (INNO-LiA Syphilis Score, Inogenetics).
- One of the participating laboratory tested sera from a high prevalence urban center population (Downtown Montreal), and four laboratories tested sera from a low to moderate prevalence population.
- Five commercial kits were used for treponemal screening in the participating laboratories: Captia Syphilis TA (Trinity Biotech), Syphilis IgG Bioplex 2000 (Bio-Rad), Trep-Sure EIA (Phenox Bio-Tech Corp), Syphilis TA-EIA II (Bio-Rad) and Architect Syphilis TP (Abbott).
- Only newly identified reactive sera (new patients) were included in this study; duplicate sera were excluded.
- Assays were performed according to manufacturer's recommendations.
- Syphilis infection confirmation was defined by a reactive TPPA or LIA.

— Confidence intervals were obtained with STATA 10.1 software.

1. CDC. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005–2006. *MMWR* 2008;57:872–5.
2. Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment guidelines. *MMWR* 2010;59 (No. RR-12): 27.
3. Singh A, et al. Misclassification of Syphilis Cases using a Reactive EIA and Reactive RPR Algorithm alone for Diagnosis. Abstract LB-130. 19th Biennial conference of the International Society for Sexually Transmitted Disease Research, Quebec City, Canada, July 2011.

— A total of 427 specimens were prospectively collected and tested. The number of specimens tested with each commercial kit is described in Table 1.

Commercial kit	Number of specimens
Captia Syphilis TA	159
Syphilis IgG Bioplex 2200	204
Trep-Sure EIA	12
Syphilis TA-EIA II	48
Architect Syphilis TP	4
Total	427

```

graph TD
    A["EIA/CLIA + RPR 1:1-8 sera  
(n=427)"] --> B["TPPA + (n=404)"]
    A --> C["TPPA Ind (n=5)"]
    A --> D["TPPA- (n=18)"]
    C --> E["LIA+ (n=4)"]
    C --> F["LIA Ind (n=1)"]
    D --> G["LIA+ (n=5)"]
    D --> H["LIA Ind (n=5)"]
    D --> I["LIA- (n=8)"]
    E --> J["Confirmed  
413/427  
(96.7%)"]
    F --> J
    G --> K["Unconfirmed  
3/27  
(3.3%)"]
    H --> K
    I --> K
  
```

Flowchart illustrating the study design and case selection:

- Initial Population:** EIA/CLIA + RPR 1:1-8 sera (n=427)
- TPPA Results:**
 - TPPA + (n=404)
 - TPPA Ind (n=5)
 - TPPA- (n=18)
- LIA Results (from TPPA Ind and TPPA- groups):**
 - From TPPA Ind (n=5):
 - LIA+ (n=4)
 - LIA Ind (n=1)
 - From TPPA- (n=18):
 - LIA+ (n=5)
 - LIA Ind (n=5)
 - LIA- (n=8)
- Final Case Classification:**
 - Confirmed:** 413/427 (96.7%) (Includes all TPPA+ and the 5 cases from the TPPA Ind group)
 - Unconfirmed:** 3/27 (3.3%) (Includes the 18 cases from the TPPA- group)

- When specimens are stratified by high versus low syphilis population prevalence served by the participating laboratory, the proportion of misclassified cases of syphilis is higher in the low prevalence population compared to the high prevalence population ($p < 0.001$). (Table 2)

Population	n	TPPA +	LIA +	Unconfirmed (%; IC95%)	Confirmed
High prevalence	341	329/341	7/12	5 (1.5%; 0.5-3.4)	336 (98.5%)
Low prevalence	86	75/86	2/11	9 (10.5%; 4.8-18.5)	77 (89.5%)
Total	427	404/427	9/23	14 (3.3%; 1.8-5.4)	413 (96.7%)

- When stratifying specimens according to the RPR titer, we show that the titer magnitude correlates significantly with the proportion of confirmed cases; proportion of confirmed cases increases significantly with RPR titer ($p=0.01$).

Sera	n	TPPA +	LIA +	Unconfirmed (%; IC95%)	Confirmed
Total	427	404/427	9/23	14 (3.3%; 1.8-5.4)	413 (96.7%)
RPR 1:1	142	126/142	5/16	11 (7.7%; 3.9-13.4)	131 (92.3%)
RPR 1:2	124	120/124	2/4	2 (1.6%; 0.2-5.7)	122 (98.4%)
RPR 1:4	97	95/97	1/2	1 (1.0%; 0.03-5.6)	96 (99.0%)
RPR 1:8	64	63/64	1/1	0 (0.0; 0-5.6)	64 (100.0%)

- Of the 14 unconfirmed sera, we were able to trace 5 pertaining to patients that had a follow-up specimen tested for syphilis. Of these patients, none had a follow-up serum positive according to the algorithm.

- In our setting, among patients with EIA/CIA and low titer RPR reactive sera, only patients with RPR titers ranging from 1:1 to 1:4 would have been misclassified as syphilis cases, had a confirmatory test not been conducted. All sera with RPR titers of 1:8 have been confirmed.
- Rates of unconfirmed syphilis cases among patients with EIA/CIA and low titer RPR reactive sera is higher in a low syphilis prevalence area compared to high syphilis prevalence areas
- Rates of unconfirmed syphilis cases increase as RPR titers decrease.
- A safe and cost-effective approach for EIA/CIA and RPR reactive samples in a reverse sequenced algorithm may be to submit only samples with low RPR titer for treponemal confirmation.

2.3 Modifications proposées

Suite à ces résultats, le CALI en collaboration avec le LSPQ, a recommandé que **les laboratoires de biologie médicale utilisant l'algorithme II (algorithme à séquence inversée) acheminent au LSPQ tous les sérums réactifs par EIA/CIA et par RPR dont le titre est de 1:1 à 1:4 pour confirmation tréponémique (TP-PA et INNO-LIA)**. Le LSPQ a donc modifié l'algorithme II suite aux résultats de cette étude (voir section 4 : « Algorithmes de détection et de confirmation sérologique de la syphilis – Mise à jour 2014 »).

La grille qui avait été développée en 2010 pour soutenir les cliniciens dans l'interprétation de profils sérologiques parfois complexes pouvant correspondre à plus d'une situation clinique a été modifiée en fonction des changements apportés à l'algorithme II (voir section 5 : « Grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis – Mise à jour 2014 »).

Un communiqué a été envoyé au réseau des laboratoires du Québec le 27 mai 2013 pour les informer de ces importantes modifications. La grille favorise la standardisation des rapports émis par les laboratoires de biologie médicale. Même si son utilisation par les laboratoires n'est pas obligatoire, le LSPQ recommande fortement aux laboratoires de biologie médicale de l'adopter, dans un souci d'optimiser la phase post-analytique en lien avec la sérologie syphilis.

3 Mise à jour des documents du réseau en lien avec les modifications à l'algorithme II

3.1 Déclaration MADO (maladie à déclaration obligatoire)

En janvier 2014, une mise à jour du mémo « Déclaration des résultats de test de laboratoire en lien avec la syphilis » du MSSS a été publiée sur leur site internet afin de tenir compte des modifications apportées à l'algorithme II(3). Cet outil précise les situations nécessitant une déclaration MADO.

- En présence de tous les résultats positifs d'observation de *Treponema pallidum* dans un prélèvement provenant d'un chancre ou d'un ganglion lymphatique par un examen microscopique sur fond noir ou à l'aide de tout autre test spécifique reconnu pour le *Treponema pallidum*.
- Pour les laboratoires utilisant un test non tréponémique comme test initial de détection, tous les résultats positifs de tests non tréponémiques sur un sérum (RPR), peu importe le titre, confirmés par un test tréponémique (TP-PA, INNO LIA ou tout autre test reconnu). La déclaration doit inclure le titre de dilution du résultat (1:1, 1:2, 1:4, 1:8, etc.).
 - lorsque les renseignements disponibles suggèrent une infection récente, il peut être justifié de faire une analyse tréponémique même si le RPR est négatif (demande spéciale). Déclarer alors le résultat positif du test tréponémique de confirmation réalisé au LSPQ.
- Pour les laboratoires utilisant un test tréponémique (CIA, EIA) comme test initial de détection, tous les résultats positifs sur un sérum lorsque le test non tréponémique (RPR) montre un titre de 1:8 ou plus. La déclaration doit inclure le titre de dilution du résultat (1:8, 1:16, etc.)
 - en présence d'un test non tréponémique négatif ou avec un titre de 1/1 à 1/4, déclarer les résultats positifs confirmés par TP-PA ou INNO-LIA. La déclaration doit inclure le titre de dilution du résultat (1:1, 1:2, 1:4, 1:8, etc.).

- les cas non confirmés par TP-PA ou INNO-LIA ne seront déclarés que si les renseignements disponibles suggèrent une infection récente puisqu'il est théoriquement possible que le test initial positif ne soit pas confirmé pendant la période fenêtre.
- Tous les résultats positifs d'un VDRL utilisant une procédure spécifique validée pour le diagnostic de la neurosyphilis sur un spécimen de liquide céphalorachidien (cette épreuve spécifique doit habituellement être effectuée par un laboratoire de référence).



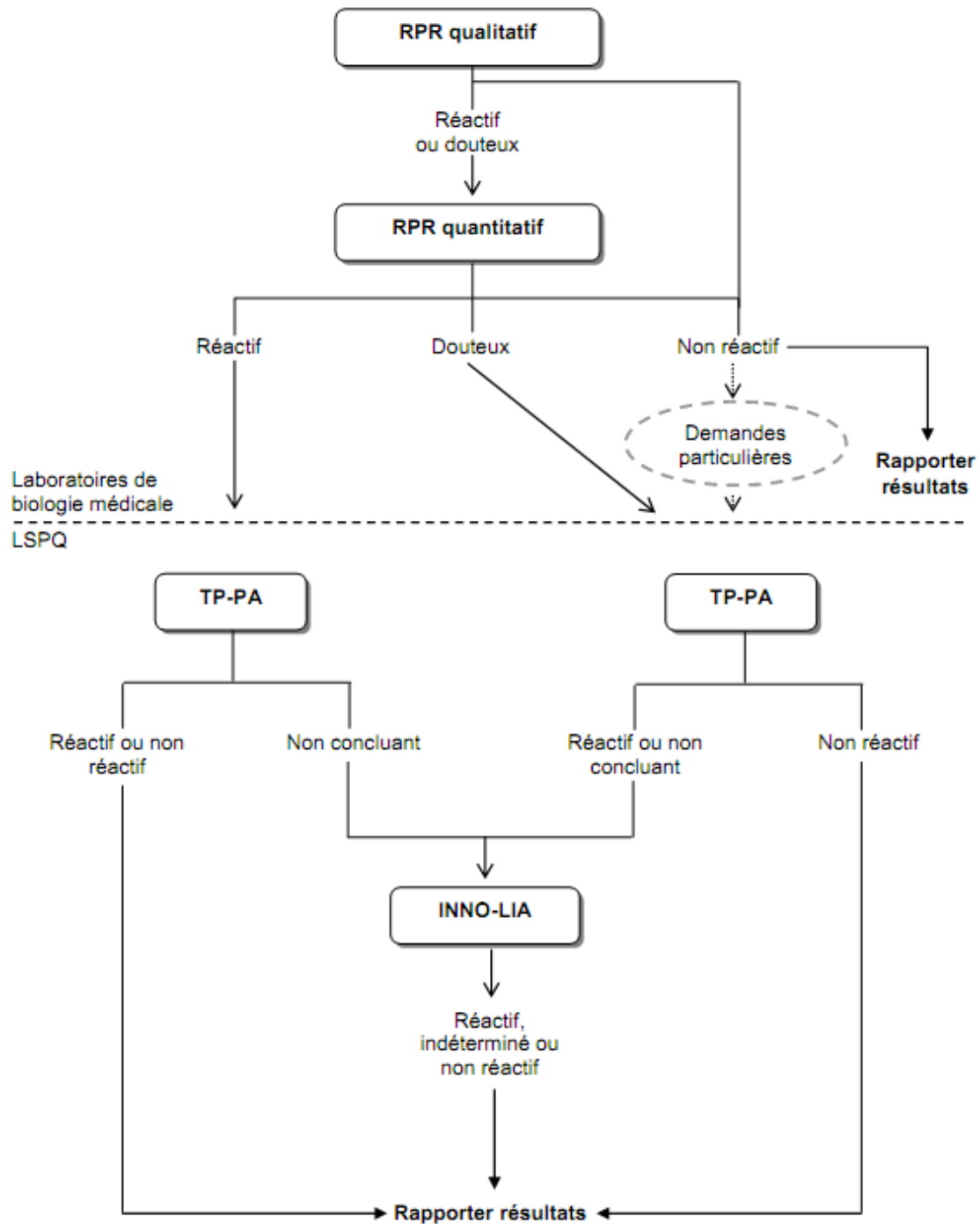
Les cas qui ont déjà été déclarés, mais qui présenteraient un profil sérologique pouvant suggérer une nouvelle infection devraient faire l'objet d'une déclaration obligatoire. À titre indicatif, une augmentation d'au moins quatre fois le titre d'une épreuve non tréponémique par rapport à la précédente (exemple, augmentation du titre de 1:2 à 1:8) ou encore l'obtention d'une épreuve non tréponémique réactive à 1:2 ou plus alors que la précédente était non réactive, suggère une réinfection.

3.2 « Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis » de l'INESSS

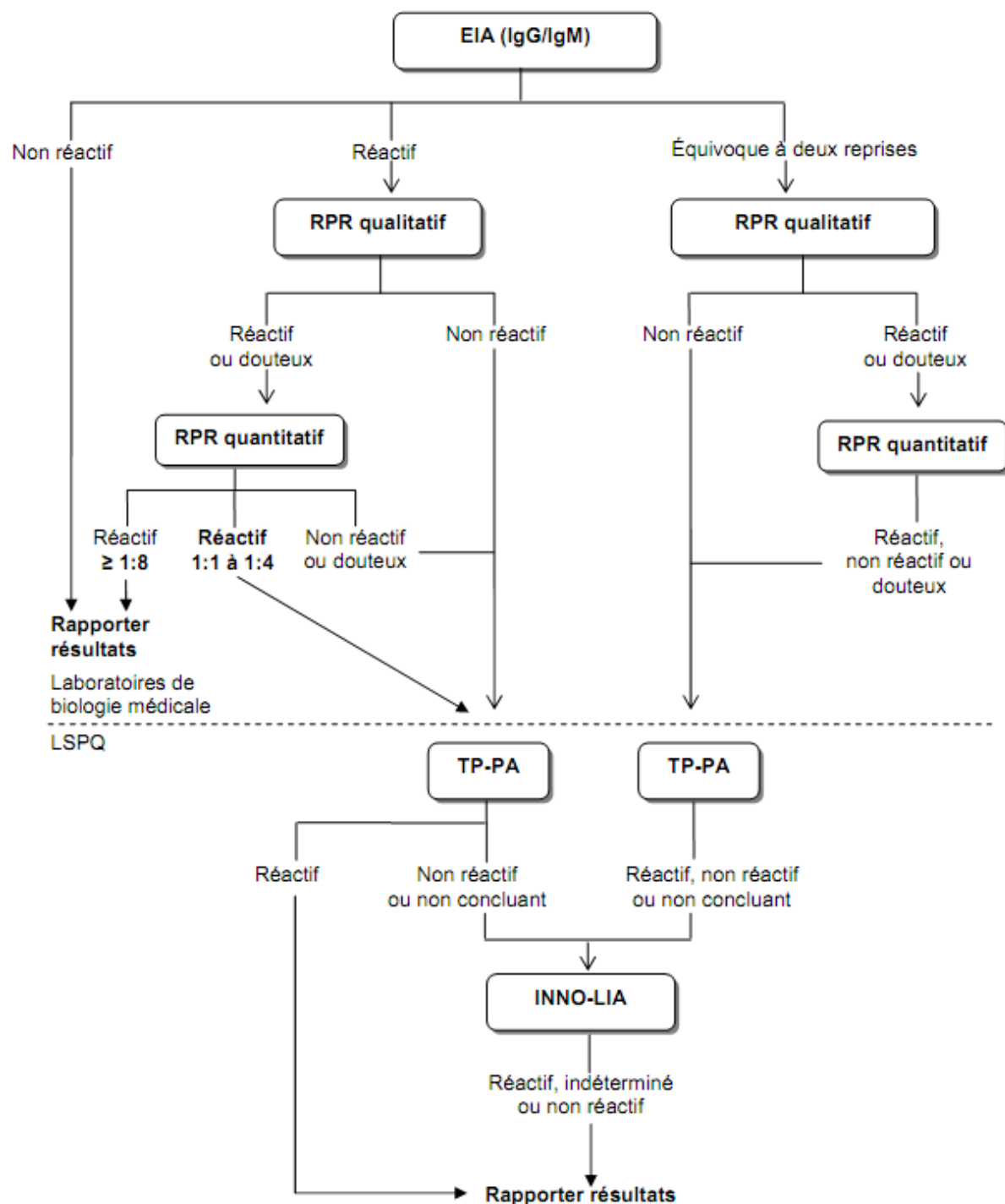
En janvier 2014, une mise à jour du « Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis » de l'INESSS a été publiée sur leur site internet(4). La mise à jour touche principalement la section « Grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis » afin de tenir compte des modifications apportées à l'algorithme II et à sa grille d'interprétation.

4 Algorithmes de détection et de confirmation sérologique de la syphilis – Mise à jour 2014

4.1 Algorithme I de détection et de confirmation sérologique de la syphilis (débutant par un RPR)



4.2 Algorithme II de détection et de confirmation sérologique de la syphilis (débutant par un EIA/CIA)



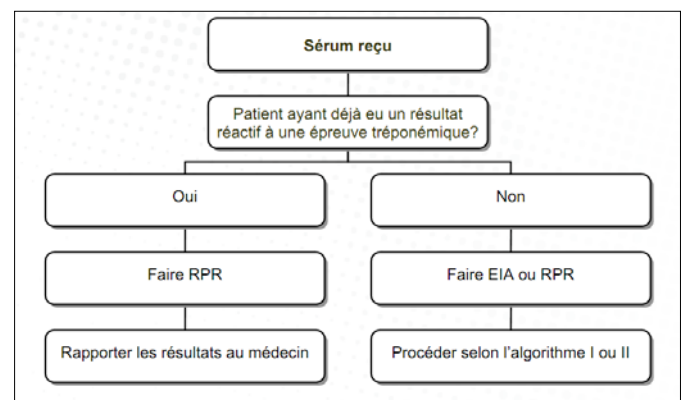
Recherche de résultats antérieurs

La recherche de résultats antérieurs (voir la figure 1) précède l'utilisation des algorithmes I et II. À la réception d'un sérum, cette recherche indique si le patient a déjà eu un résultat réactif à une épreuve tréponémique (EIA/CIA au laboratoire de biologie médicale, TP-PA ou INNO-LIA au LSPQ) et détermine les tests à effectuer :

- Si le patient a déjà eu un résultat réactif à une épreuve tréponémique de confirmation réalisée au LSPQ, le laboratoire de biologie médicale effectue le RPR qualitatif et, au besoin, le RPR quantitatif. Il rapporte ensuite les résultats. Il est jugé inutile d'utiliser de nouveau une épreuve tréponémique, car, dans la grande majorité des cas, les anticorps tréponémiques demeurent détectables toute la vie.
- Si le patient a déjà eu un résultat réactif à une épreuve tréponémique de type EIA/CIA au laboratoire de biologie médicale concomitante à un RPR dont le titre était supérieur à 1:4, le laboratoire de biologie médicale effectue le RPR qualitatif et, au besoin, le RPR quantitatif. Il rapporte ensuite les résultats. Il est jugé inutile de réaliser à nouveau une épreuve tréponémique, car on considère ces sérums confirmés et que, dans la grande majorité des cas, les anticorps tréponémiques demeurent détectables toute la vie.
- Lorsqu'un laboratoire ne réalise pas l'épreuve tréponémique sur un sérum d'une personne en raison d'une des deux situations évoquées précédemment, il est souhaitable d'indiquer sur le rapport que l'analyse n'a pas été faite pour cette raison, afin de faciliter l'interprétation globale du profil.

- Si le patient a déjà eu un résultat réactif à une épreuve tréponémique de type EIA/CIA au laboratoire de biologie médicale concomitante à un RPR dont le titre était de 1:1 à 1:4 non confirmée par une épreuve tréponémique de confirmation au LSPQ, le laboratoire de biologie médicale procède selon l'algorithme I ou II.
- Si le patient n'a jamais eu de résultat réactif à une épreuve tréponémique, le laboratoire de biologie médicale procède selon l'algorithme I ou II.

Recherche de résultats antérieurs préalable à l'utilisation des algorithmes I et II



5 Grille d'interprétation du sérodiagnostic de la syphilis – Mise à jour 2014

Résultats des analyses effectuées aux laboratoires de biologie médicale		Résultats des analyses effectuées au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)			Commentaires
EIA/CLIA	RPR	TP-PA	INNO-LIA	VDRL sur LCR	
Non réactif					1
Réactif	Réactif $\geq 1:8$				2
Réactif	Non réactif	À venir			3
Réactif	Réactif 1:1 - 1:4	À venir			4 puis 3
Réactif	Non réactif	Réactif			5
Réactif	Réactif 1:1 - 1:4	Réactif			2
Réactif	Non réactif	Non réactif ou non concluant	Réactif		5 puis 6
Réactif	Réactif 1:1 - 1:4	Non réactif ou non concluant	Réactif		2 puis 6
Réactif	Non réactif ou réactif 1:1 - 1:4	Non réactif ou non concluant	Non réactif		7 puis 6
	Non réactif				8
	Réactif	À venir			9
	Réactif	Réactif			2
	Réactif	Non réactif			10
	Réactif	Non concluant	Réactif		2 puis 6
	Réactif	Non concluant	Non réactif		10 puis 6
Pour tout autre profil sérologique ou profil sérologique inhabituel	Pour tout autre profil sérologique ou profil sérologique inhabituel	Pour tout autre profil sérologique ou profil sérologique inhabituel	Pour tout autre profil sérologique ou profil sérologique inhabituel		11
				Réactif	12
				Non-réactif	13

Commentaire 1

Ce profil peut refléter une des situations suivantes :

- Pas d'évidence de tréponématose;
- Si une syphilis en phase d'incubation est suspectée, prélever un deuxième sérum trois mois après le contact présumé;
- Si une syphilis primaire est suspectée, prélever un deuxième sérum deux à quatre semaines après l'apparition des symptômes.

Commentaire 2

Tréponématose syphilitique; il est nécessaire de connaître la présentation clinique et les antécédents de traitement pour préciser l'interprétation :

- Syphilis infectieuse : primaire, secondaire ou latente précoce (c.-à.-d. : de moins d'un an);
- Syphilis latente tardive;
- Syphilis tertiaire;
- Syphilis traitée avec persistance d'un RPR réactif.

Commentaire 3

Sérum envoyé au LSPQ pour épreuves de confirmation nécessaires à l'interprétation finale.

Commentaire 4

Tréponématose syphilitique probable; il est nécessaire de connaître la présentation clinique, les antécédents de traitement et les résultats des analyses de confirmation pour préciser l'interprétation :

- Syphilis infectieuse : primaire, secondaire ou latente précoce (c.-à.-d. : de moins d'un an);
- Syphilis latente tardive;
- Syphilis tertiaire;
- Syphilis traitée avec persistance d'un RPR réactif;
- EIA et RPR faussement réactifs.

Commentaire 5

Ce profil peut refléter une des situations suivantes :

- Tréponématose syphilitique; il est nécessaire de connaître la présentation clinique et les antécédents de traitement pour préciser l'interprétation :
 - syphilis primaire avant la séroconversion du RPR;
 - syphilis secondaire avec effet « prozone » du RPR;
 - syphilis latente tardive après séroréversion du RPR;
 - syphilis traitée;
- Tréponématose non-syphilitique possible (béjel, pian et pinta).

Commentaire 6

La trousse INNO-LIA n'est pas homologuée par Santé Canada.

Commentaire 7

Ce profil peut refléter une des situations suivantes :

- Pas d'évidence de tréponématose, EIA faussement réactif;
- Si une syphilis en phase d'incubation ou une syphilis primaire est suspectée, prélever un deuxième sérum dans deux à quatre semaines.

Commentaire 8

Ce profil peut refléter une des situations suivantes :

- Pas d'évidence de tréponématose;
- Si une syphilis en phase d'incubation est suspectée, prélever un deuxième sérum trois mois après le contact présumé;
- Si une syphilis primaire est suspectée, prélever un deuxième sérum deux à quatre semaines après l'apparition des symptômes;
- Si une syphilis secondaire est suspectée, aviser le laboratoire afin d'évaluer la possibilité d'un effet « prozone ».

Commentaire 9

Le sérum d'un patient n'ayant jamais eu de test tréponémique réactif est envoyé au LSPQ; les résultats d'épreuves de confirmation sont nécessaires pour l'interprétation finale.

Commentaire 10

Ce profil peut refléter une des situations suivantes :

- Pas d'évidence de tréponématose, RPR faussement réactif;
- Si une syphilis en phase d'incubation ou une syphilis primaire est suspectée, prélever un deuxième sérum dans deux à quatre semaines.

Commentaire 11

Consulter votre laboratoire pour l'interprétation de ces résultats.

Commentaire 12

En présence d'un test tréponémique réactif sur le sérum, un VDRL réactif sur le LCR est indicateur de neurosyphilis. **Maladie à déclaration obligatoire.**

Commentaire 13

La sensibilité du VDRL sur le LCR étant faible, un VDRL non réactif n'exclut pas la présence d'une neurosyphilis.

6 Conclusion

Le CALI est d'avis que les changements apportés aux algorithmes ainsi qu'à la grille d'interprétation sont adaptés au contexte québécois et que leur application continuera d'optimiser la détection de la syphilis et l'interprétation des profils sérologiques par les cliniciens. La mise à jour concomitante des documents du MSSS et de l'INESSS en lien avec les changements contribue également à une diffusion conséquente dans le réseau.

Les versions électroniques des algorithmes et de la grille d'interprétation sont disponibles sur le site Web [espaceitss.ca](http://www.espaceitss.ca)¹.

Références

- (1) Fortin C, Serhir B, Fleury É, Lambert G, Steben M. Rapport du sous-comité Épreuves de détection de la syphilis. [Montréal]: Institut national de santé publique du Québec; 2009.
- (2) Fortin C, Serhir B, Fleury É. Rapport du sous-comité Épreuves de détection de la syphilis : faits saillants. [Montréal]: Institut national de santé publique du Québec; 2009.
- (3) MSSS. Déclaration des résultats de tests de laboratoire en lien avec la syphilis. MSSS 2014 January. Available from: URL: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2013/13-268-04W.pdf>.
- (4) INESSS. Guide sur le traitement pharmacologique des ITSS - Syphilis. INESSS 2014 January. Available from: URL: http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/ITSS_Syphilis_WEB_FR.pdf.
- (5) Singh A. Misclassification of Syphilis Cases using a Reactive EIA and Reactive RPR Algorithm alone for Diagnosis. Abstract LB-1:10, 19th Biennial conference of the International Society for Sexually Transmitted Disease Research, Quebec City, Canada. 2011.

¹ <http://www.espaceitss.ca/97-outil-algorithme-de-detection-serologique-de-la-syphilis.html?pageEnCours=2>.

