Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

"Le retour de la syphilis: les nouveaux tests, les femmes enceintes et la syphilis congénitale"
Symposium

Conférence de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI) 2009 et 26e Congrès international de chimiothérapie et d'infectiologie

Date : le 21 juin 2009

Lieu : Hôtel Sheraton
Toronto (Ontario)

Transcription de la conférence
Transcripteur : Cory Woodyatt, Agence de la santé publique du Canada

Le symposium a été réalisé grâce au financement partiel de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Les opinions exprimées dans ce symposium ne reflètent pas nécessairement les vues officielles de l'Agence de la santé du Canada (ASPC).

Canada

Conférenciers présents : Dr Tom Wong
D^{re} Barbara Romanowski
D^{re} Ameeta Singh
Dr Bernard Gonik
D^{re}. Joan Robinson

Segment 1 – 0:00:00 to 0:02:28

Présentation des participants :

[…]

Dr Tom Wong : Elle se tient ici au Canada. J'expliquerai peut-être brièvement le contexte canadien. En 1996, nous avons défini, de concert avec tous nos partenaires, les objectifs canadiens de prévention des ITS, en fixant notamment à moins de 0,5 cas pour 100 000 nos objectifs relatifs à la syphilis infectieuse. Évidemment, à cette époque, nous avions déjà atteint cet objectif. La situation n'a toutefois pas évolué aussi bien que nous l'avions espéré. Depuis, les taux de syphilis infectieuse ont grimpé en flèche. Comme le montre la prochaine diapo, ils ont presque décuplé au Canada. Le trait du haut (bleu) s'applique aux hommes; le trait du bas, aux femmes et le trait du milieu (jaune), au taux total. Il s'agit des taux de syphilis infectieuse signalés au Canada selon le sexe entre 1993 et 2008. Comme vous pouvez le voir ici, ils ont considérablement augmenté, surtout chez les hommes, et également chez les femmes. La hausse semble avoir atteint un plateau dans la population féminine; mais on n'en est pas encore très sûr en ce qui concerne la population masculine. C'est une possibilité, mais seul le temps le dira.

Où le phénomène s'est-il produit au cours de la dernière décennie? Pendant cette période, divers lieux ont été touchés aux quatre coins du Canada et, dans bien des cas, des éclosions

surviennent encore. Et pas uniquement dans une ville ou une province ou territoire donnés. Comme on peut le voir, Halifax, Montréal, Ottawa ou d'autres villes, diverses parties du pays sont frappées, y compris les régions nordiques et, plus récemment, les Territoires du Nord-Ouest. Certains des facteurs en cause diffèrent d'une région à l'autre. Dans certains cas, le phénomène est essentiellement associé aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH); dans d'autres, aux hétérosexuels ou encore, aux deux populations (les HARSAH et les hétérosexuels). Et qu'en est-il de la syphilis congénitale? Nous assistons en effet à une résurgence de la syphilis congénitale Avant 2005, on enregistrait de zéro à deux cas par an au Canada; depuis, toutefois, ce nombre varie de sept à huit cas par an.

Segment 2 – 0:00:00 to 0:33:40

Permettez-moi maintenant de vous présenter notre première conférencière, la D^{re} Barbara Romanowski, qui se penchera sur certaines difficultés et possibilités associées aux nouveaux tests de diagnostic de la syphilis. Tout d'abord, accueillons la D^{re} Romanowski. La D^{re} Romanowski est professeure clinicienne en maladies infectieuses, en microbiologie médicale et en immunologie à l'Université de l'Alberta, où elle a reçu une formation en médecine interne et en maladies infectieuses. Elle a aussi occupé un poste conjoint à l'Université de Calgary. Elle a exercé des fonctions de directrice du programme de lutte contre les MTS pour la province de l'Alberta de 1979 à 1998, programme qu'elle a pour ainsi dire mis sur pied. Il va sans dire qu'il n'est nullement besoin de présenter la D^{re} Romanowski à ceux d'entre vous qui la connaissez. Elle compte d'abondantes

publications sur les MTS; elle a siégé au sein de nombreux comités de rédaction, organismes de financement et organismes chargés de l'examen de subventions. Sans plus tarder, voici la D^re^ Romanowski.

Première conférencière, D^re^ Romanowski : Merci, Tom. Merci à ceux d'entre vous qui sont encore ici pour la fin de la réunion et pour ce symposium qui sera intéressant. Lorsqu'on est médecin en maladies infectieuses, le choix des maladies transmissibles sexuellement comme sous-spécialité est sans doute pertinent car, selon moi, peu importe notre compétence en santé publique ou en épidémiologie, c'est toujours le comportement humain qui domine et, peu importe la qualité des programmes, certaines personnes vont inévitablement se livrer à des comportements sexuels à très haut risque et nous allons malheureusement assister de temps en temps à des éclosions.

Ce que je me propose de faire au cours de la prochaine demi-heure, c'est de passer en revue le diagnostic de la syphilis. Je ne toucherai pas à la question du diagnostic de la syphilis congénitale. Je laisserai au Dr Gonik, à la D^re^ Ameeta Singh et au Dr Robinson le soin d'aborder ce sujet plus tard. Quant à moi, je me pencherai sur les tests qui existent actuellement pour le diagnostic de la syphilis, les tests récemment mis sur le marché et ceux qui sont actuellement mis au point. Je vais essayer de me rendre drôle en intitulant mon exposé « Diagnosis of Syphilis: The Bare Essentials» (Le diagnostic de la syphilis : la vérité toute nue). L'objectif visé est d'examiner le diagnostic de la syphilis en laboratoire, les nouveaux tests diagnostiques et les tests recommandés selon le stade d'évolution de la maladie. Je me propose d'évoquer très brièvement la question des tests

sérologiques de dépistage de la syphilis chez les sujets infectés par le VIH, question qui pourrait faire l'objet d'un exposé distinct. J'aimerais ensuite me pencher sur l'interprétation des tests sérologiques pré-traitement et post-traitement. Ce que j'ai omis de préciser sur la première diapo, c'est qu'à titre de conférencière, je n'ai aucun conflit d'intérêts à signaler.

Les tests sérologiques de dépistage de la syphilis remontent à 1906. C'est la page titre de l'article original de Wasserman, nom bien connu que nous associons tous aux tests sérologiques de dépistage de la syphilis. En 1901, le premier test de fixation du complément pour la détection de la syphilis a été signalé en 1901; il a été amélioré en 1906 par Wasserman et ses collègues. Six ans plus tard, d'autres progrès ont été réalisés avec l'arrivée de la souche de Nichol. Ce n'est que 10 ans plus tard qu'a été introduit le test de floculation. Il s'est ensuivi un très long hiatus avant la mise au point du test de dépistage des anticorps en 1949. Dix ans plus tard est apparu le test d'immunofluorescence indirecte (FTA) suivi, en 1965, des tests d'hémagglutination. Et en fait, les choses ont peu bougé depuis 1965 sur le plan de l'accessibilité de nouveaux tests, jusqu'à ces cinq ou six dernières années, où l'on a eu accès à des tests de détection rapide et à de nouvelles techniques de laboratoire pour le diagnostic de cette infection.

Mon exposé sera divisé en trois parties, qui correspondent aux trois groupes de tests à notre disposition : le test de détection directe de *Treponema pallidum* (ou examen microscopique), la sérologie non tréponémique, généralement utilisée pour le dépistage et l'évaluation de la réponse au traitement, et la sérologie tréponémique.

En ce qui a trait à la détection directe de *Treponema pallidum*, il s'agit d'une épreuve sensible et spécifique, mais dont l'utilisation dépend de l'accès à des lésions. C'est pourquoi il faut recueillir des échantillons, plus souvent auprès des cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire et, récemment, malheureusement, auprès de nouveau-nés atteints de la forme congénitale de la maladie en Amérique du Nord. Il faut évidemment avoir accès à une lésion humide pour recueillir un prélèvement permettant une détection directe. Le grand avantage de la détection directe, c'est qu'elle permet un diagnostic immédiat. On sait que la sérologie est utile, mais il faut parfois compter des jours, voire des semaines, pour obtenir un résultat positif. Ainsi, si l'on voit l'organisme, le diagnostic est posé. Toutefois, un microscopie au fond noir négatif n'exclut pas nécessairement un diagnostic de syphilis. Premièrement, il peut y avoir une erreur de prélèvement. Deuxièmement, il peut arriver que la personne ait appliqué un onguent antibiotique, ou, et c'est la meilleure que j'aie entendue jusqu'ici, de la cendre de cigarette, qui, de l'avis de l'intéressé, aurait guéri sa lésion. Ce genre de situation peut empêcher de recueillir un échantillon adéquat permettant de voir l'organisme.

La détection directe peut se faire au moyen de la microscopie à fond noir, technique très sensible, mais un art en voie de disparition. Elle nécessite le recours à des techniciens très habiles et à des microscopes à fond noir qui sont difficiles à trouver. Puis-je demander à ceux qui ont accès à un microscope à fond noir de lever la main? (Les personnes concernées lèvent la main). Donc, je vois trois ou quatre personnes. Et à Edmonton où nous disposions d'un microscope à fond noir à la clinique de traitement des MTS, nous n'en avons plus. Je pense donc que ceux d'entre nous qui ont de l'expérience en microscopie à fond noir doivent

maintenir leurs compétences. La microscopie à fond noir au chevet du patient est essentiellement remplacée par le test d'immunofluorescence directe, qui détecte les tréponèmes et distingue ceux qui sont pathogènes de ceux qui ne le sont pas. Ainsi, parmi les limites de la microscopie à fond noir, il y a le fait que nous établissons le diagnostic en nous fiant à la mobilité et à la motilité caractéristiques des tréponèmes, mais que nous sommes incapables de distinguer les tréponèmes pathogènes de ceux qui ne le sont pas, ce que permet l'immunofluorescence directe. Le test repose sur une réaction antigène-anticorps et peut être utilisé non seulement pour des lésions des organes génitaux, mais d'autres lésions, par exemple, orales ou rectales. **[Remarque : Dans la version actuelle du chapitre sur la syphilis des *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement,* l'épreuve par immunofluorescence directe et la microscopie à fond noir ne sont pas recommandées pour les lésions buccales et rectales; dans ces cas, un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pourrait être utilisé s'il est offert.]** Il présente une sensibilité de 100 % lorsque les prélèvements sont frais. Autre avantage de l'immunofluorescence directe : la possibilité de transporter les prélèvements. Les patients atteints de syphilis ne vivent pas uniquement en milieu urbain, à proximité des laboratoires de référence. Or, grâce à l'immunofluorescence directe, on peut recueillir un échantillon au nord de l'Ontario ou dans les Territoires du Nord-Ouest ou même à l'extrémité nord du Yukon et le transporter jusqu'au laboratoire, qui peut le colorer et vous donner le résultat. Plus récemment, on a aussi eu accès à des tests moléculaires, comme le test de polymérisation en chaîne (PCR), mais ils ne sont offerts que dans les grands centres, et je ne m'étendrai pas davantage sur le sujet.

Ainsi, avec la bonne vieille microscopie à fond noir, dans laquelle on recherche des micro-organismes en forme de tire-bouchon et au mouvement ondulatoire, et le test d'immunofluorescence indirecte, on peut détecter ces organismes très facilement.

Le reste de mon exposé sera consacré à la sérologie. Selon moi, le premier point à faire ressortir, c'est que les tests sérologiques diffèrent selon le stade d'évolution de la maladie, en raison du délai d'apparition des IgG et des IgM. Ce tableau est tiré de l'étude publiée par Larsen en 1995, mais en fait, les données n'ont pas vraiment changé. Jetons un coup d'œil sur les tests sérologiques classiques de détection de la syphilis qui sont accessibles. Le trait gras jaune (au quart inférieur de la diapo) sépare les tests non tréponémiques des tests tréponémiques. Comme on peut le voir, au stade de la syphilis primaire, les tests non tréponémiques ont tous une sensibilité inférieure à 90 %, parce que la majorité d'entre eux mesurent les IgG. Au stade de la syphilis secondaire, quel que soit le test non tréponémique utilisé, on ne peut s'attendre à ce qu'il donne un résultat positif. Par contre, au stade de la syphilis latente, qu'elle soit précoce ou tardive, même en l'absence de traitement, les tests non tréponémiques se négativent spontanément. Au stade de la maladie latente tardive, la probabilité qu'un test non tréponémique soit non réactif varie de 25 à 30 %. Et là se pose l'immense problème du dépistage fait uniquement à l'aide des tests non tréponémiques utilisés actuellement, parce qu'on court le risque de passer à côté d'un nombre important de cas de syphilis primaire et d'infection tardive. Les tests non tréponémiques ont une très bonne spécificité. Les deux tests tréponémiques (le test d'immunofluorescence indirecte de

Treponema pallidum [FTA-ABS] et le test de microhémagglutination pour *Treponema pallidum*) sont un peu plus efficaces pour la détection des cas de syphilis primaire. Ils sont aussi excellents que les tests non tréponémiques pour la détection des cas de syphilis secondaire; ils le sont davantage pour la détection de la syphilis précoce, latente et latente tardive, mais comme le montre ce tableau, ils sont loin d'être parfaits pour la confirmation du diagnostic.

Ainsi, parmi les tests non tréponémiques classiques qui sont disponibles, le VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) est le premier à avoir été mis sur le marché, suivi du test rapide de la réagine plasmatique (RPR), puis du test USR (unheated serum reagin) et du test non tréponémique au rouge de toluidine (TRUST). Toutes ces analyses mesurent la réagine, un anticorps antilipidique dirigé contre des antigènes spécifiques des tréponèmes. Il faut compter de une à quatre semaines avant que ces types de test ne se positivent; c'est pourquoi ils ne sont pas très efficaces dans le cas de la syphilis primaire. Ils sont toutefois rapides, très faciles à réaliser en laboratoire et relativement peu coûteux.

Les tests non tréponémiques sont encore les seuls à être quantifiables. C'est pourquoi ils sont utiles lorsqu'il s'agit de déterminer le stade d'évolution de l'infection. Ainsi, si l'on a un titre de 1:128, il est très peu probable qu'il s'agisse d'un cas de syphilis latente. Les tests non tréponémiques sont, parmi les essais disponibles, les seuls à nous permettre de juger de l'efficacité du traitement et, comme vous le savez, nous suivons la baisse des titres après le traitement. Ce sont également les seuls tests disponibles qui nous permettent de détecter les cas de réinfection,

encore parce qu'ils sont quantifiables. Il y a cependant des problèmes. Le premier est la faible sensibilité du test au stade très précoce et au stade latent tardif. Le deuxième, qui s'observe surtout dans le cas de la syphilis secondaire, est le phénomène de prozone, soit la présence massive d'anticorps qui réagissent avec les antigènes, ce qui donne un résultat faussement négatif à moins que l'on ne demande au laboratoire de diluer le prélèvement avant d'effectuer l'analyse.

Avant d'aborder la question des tests tréponémiques, je dois vous parler de l'entretien en coulisse que j'ai eu avec Rosanna Peeling qui m'informe que l'OMS (l'Organisation mondiale de la santé) a entrepris de mettre à l'essai sur le terrain de nouveaux tests non tréponémiques rapides. Il semblerait que les résultats de ces essais seront diffusés au cours du mois prochain. Si quelqu'un dans la salle a des questions à ce sujet, elle pourra sans doute y répondre plus tard.

Donc, en ce qui concerne les tests tréponémiques, les essais classiques qui ont fait leurs preuves sont le FTA-ABS, le test d'agglutination passive de *Treponema pallidum* (TP-PA) et le test de microhémagglutination. Ces tests mesurent les anticorps anti-tréponémiques dirigés contre *T. pallidum*. Ils mesurent aussi bien les IgG que les IgM, les IgM apparaissant environ deux semaines après l'infection; les IgG, environ quatre semaines après l'infection. Je dis que c'est bien après l'infection, pas après la survenue des symptômes, ce qui peut être très différent. Autrement dit, si une personne a été exposée il y a deux semaines, sa sérologie peut être positive, mais elle peut ne pas présenter de lésion primaire avant quelques jours. En règle générale, ces tests sont les premiers à devenir positifs au stade précoce de la syphilis.

On a recours aux tests tréponémiques pour confirmer un diagnostic de syphilis si on utilise des tests non tréponémiques à des fins de dépistage et qu'ils s'avèrent réactifs. Toutefois, les tests tréponémiques demeureront positifs à vie à moins que la personne ne soit traitée à un stade très précoce de la maladie. Ainsi, un test tréponémique positif ne confirme pas nécessairement la présence d'une nouvelle infection. L'interprétation du laboratoire est subjective, surtout dans le cas du FTA-ABS. Elle est du ressort du technologiste médical qui réalise le test. Et ce genre de test ne distingue pas les maladies vénériennes des maladies non vénériennes. C'est pourquoi, lorsqu'on utilise ces tests dans des régions du monde où il existe énormément de cas de syphilis non vénérienne, on constate un nombre considérable de faux-positifs.

Et on obtient des faux-positifs avec presque tous les tests de laboratoire disponibles. Dans le cas du test sérologique non tréponémique que j'ai évoqué, les personnes atteintes d'une infection virale, les femmes enceintes, les personnes atteintes de paludisme ou de la lèpre, les personnes âgées et les utilisateurs de drogues par injection (UDI) peuvent obtenir des résultats faussement positifs à un test sérologique. C'est aussi le cas pour les personnes atteintes d'une maladie auto-immune. Dans le cas des infections tréponémiques, des maladies auto-immunes, de l'herpès génital, sans doute 8 % des personnes présentant un herpès génital obtiennent des résultats faussement positifs à un test sérologique tréponémique, de temps en temps, ce qui peut représenter un énorme problème si l'on ne décèle pas l'herpès génital lorsqu'on tente de déterminer la cause des ulcères génitaux. Il y a bien entendu les infections tréponémiques non

vénériennes (le pian et la pinta) et les affections telles que la cirrhose.

Il existe un certain nombre de tests tréponémiques nouveaux et excitants qui sont accessibles actuellement ou en sont à la phase de mise au point. Ceux dont je parlerai ici sont l'essai immuno-enzymatique (EIA), le dosage immuno-enzymatique en ligne (LIA), les tests rapides utilisables aux points de service et l'épreuve de chimioluminescence (CLIA).

Tout d'abord, en ce qui concerne l'EIA, je me propose de vous donner un aperçu de ces tests sans parler de fabricants en particulier. Tous les fabricants de trousses d'EIA affirment qu'elles mesurent les IgG et les IgM. Si toutefois vous envisagez de remplacer votre technique par l'EIA, je vous conseillerais d'examiner attentivement le produit et de bien vérifier s'il mesure à la fois les IgG et les IgM car, malgré les allégations de certains fabricants, tel n'est pas le cas. La meilleure étude que j'aie lue à ce sujet portait sur dix trousses différentes et comparait leur rendement avec 114 échantillons archivés, provenant de cas confirmés de syphilis. Leur sensibilité était très variable, oscillant entre 94 et 99 % mais leur spécificité, par contre, était de 100 %. Elles ont donné un bon rendement à tous les stades de l'infection, mais là encore, des faux-positifs ont été observés surtout à l'égard de la syphilis primaire, et ont principalement été associés aux trousses qui n'étaient pas très efficaces pour la détection des IgM. L'EIA a l'avantage d'être facile à réaliser. Le laboratoire peut automatiser les dosages et obtenir des résultats objectifs s'il utilise des lecteurs de plaques. Un des inconvénients de l'EIA, ce sont les faux-négatifs. Il ne permet pas non plus de distinguer les tréponématoses vénériennes des tréponématoses non vénériennes.

Comme je l'ai signalé, tous les fabricants prétendent que leur trousse mesure les IgG et les IgM, mais en fait, tel n'est pas le cas. Là encore, comme il s'agit d'un test tréponémique, il demeurera positif à vie, mais il suscite de plus en plus d'intérêt dans certaines provinces ou certains territoires, y compris dans ma propre province, qui a remplacé les tests non tréponémiques classiques par les tests tréponémiques qui font appel à l'EIA pour le dépistage.

Le dosage immuno-enzymatique en ligne (LIA) pour la détection de *T. pallidum* utilise des antigènes polypeptidiques synthétiques et recombinants. Dans l'étude citée dans cette diapo, les auteurs ont comparé le LIA à 531 prélèvements archivés qu'ils considèrent comme réactifs, et ils n'ont pas vraiment fait appel à une définition-type du terme « réactif ». Ils ont défini une sérologie positive comme un résultat positif au VDRL et/ou au TPHA en plus d'un FTA-ABS réactif et/ou d'un transfert de Western positif et/ou d'EIA positif. Le LIA, qui a présenté une sensibilité remarquable, soit de 100 %, et une spécificité de 99,3 %, semble sans contredit un excellent test tréponémique que l'on pourrait peut-être utiliser à des fins de confirmation. Des tests tréponémiques rapides aux points de service ont également retenu l'attention. Ils font appel à des anticorps tréponémiques recombinants et ont été évalués par l'OMS dans huit laboratoires d'Afrique, d'Asie, d'Europe de l'Est, des Amériques et des États-Unis. Chaque laboratoire a reçu 100 échantillons archivés qui avaient préalablement été analysés à l'aide du RPR, du test d'hémagglutination (TPHA) et du TP-PA, avec pour mission d'évaluer les trousses. La sensibilité de ces tests s'est avérée assez bonne, de 84,5 à 97,7 %, et leur spécificité a oscillé entre 93 et 98 %. Ces tests sont aussi très peu coûteux. Ils sont très

simples à réaliser par ceux qui n'ont pas accès à de l'équipement de laboratoire et qui ne possèdent pas de centrifugeuse. On peut utiliser du sang total, du sérum ou du plasma, et on obtient les résultats rapidement, soit en moins de 30 minutes. Ces tests ne requièrent aucune réfrigération. Tout ce qu'il faut, c'est du sang et une trousse. Ces tests rapides aux points de service ont aussi l'avantage de ne pas être sensibles au phénomène de prozone, de sorte que, peu importe la quantité d'anticorps contenue dans l'échantillon, on obtient un résultat positif. Toutefois, ils ne permettent pas de distinguer une infection antérieure d'une infection actuelle; et comme ils ne donnent pas de résultat quantitatif, on ne peut s'en servir pour surveiller la réponse au traitement.

L'épreuve de chimioluminescence (CLIA) fait appel à des microparticules dirigées contre trois antigènes recombinants de *T. pallidum*. Dans cette étude, 129 échantillons de sérum provenant de cas non traités ont été examinés et comparés aux résultats obtenus à l'aide de l'EIA, du TP-PA et du VDRL. L'épreuve a donné un très bon rendement, soit une sensibilité de 97,5 % en ce qui concerne la syphilis primaire, ce qui n'est pas tout à fait à la hauteur de nos attentes, mais de 100 % en ce qui a trait à tous les autres stades (syphilis secondaire, latente précoce et latente tardive), et une spécificité remarquable, de 99,1 %. Le test est automatisé et rapide, mais j'ignore s'il est coûteux ou non, car il n'est pas encore accessible.

En résumé, jusqu'ici, la plupart des laboratoires et des programmes ont surtout utilisé un algorithme comportant deux étapes, soit, en premier lieu, le dépistage fait à l'aide d'un test non tréponémique, tel le RPR, suivi d'un test specifique tréponémique

de confirmation. De nombreux centres utilisent maintenant la nouvelle technologie et optent pour un algorithme qui fait appel à un test tréponémique de dépistage rapide, comme l'EIA, suivi d'un test de confirmation acceptable, qui serait aussi un test tréponémique, auquel s'ajoute le RPR, qui permet d'obtenir le seul résultat quantifiable utile pour la détermination du stade de la maladie et la surveillance de la réponse au traitement.

J'aimerais simplement consacrer quelques minutes à la sérologie de la syphilis chez les personnes infectées par le VIH. L'utilité des tests sérologiques de détection de la syphilis auprès des personnes séropositives à l'égard du VIH et la pertinence d'employer une démarche différente chez ces personnes sont des questions qui ont suscité et suscitent encore beaucoup de discussions. Ceci est un article publié il y a deux ans, les auteurs ont comparé la réactivité de la sérologie de la syphilis chez un groupe séropositif et un groupe séronégatif à l'égard du VIH. Ainsi, parmi les sujets séropositifs pour le VIH, 28 % étaient atteints de syphilis précoce, que les auteurs ont défini comme une syphilis au stade, primaire ou secondaire. Les cas de syphilis précoce étaient plus nombreux dans le groupe séronégatif pour le VIH, alors que les cas de syphilis latente étaient plus nombreux dans le groupe séropositif pour le VIH. En ce qui concerne la réactivité du RPR, on a observé plus de RPR faiblement réactifs, mais cela pourrait tenir au fait que la majorité des sujets séropositifs pour le VIH souffraient de syphilis au stade latent tardif. Contrairement à quoi on pouvait s'attendre, on n'a observé aucune différence significative entre les titres allant de 1:16 à 1:64 et ceux de plus de 1:64; en raison du stade d'évolution de l'infection au moment de l'examen, on en a constaté moins chez les sujets séropositifs pour le VIH. Ainsi, il ressort de cette étude

et de nombreuses autres études publiées que la sérologie de la syphilis est très utile chez les sujets séropositifs pour le VIH. Il est possible que la maladie soit plus agressive, mais rien n'indique qu'il y a lieu d'utiliser des tests différents pour le dépistage de la syphilis dans cette population.

J'aimerais parler brièvement de ce qu'on appelait la « syphilis cérébrale » en 1923. En substance, le diagnostic de la neurosyphilis suppose nécessairement des résultats réactifs aux analyses sériques, quel que soit l'algorithme. Il implique aussi la réalisation d'un test tréponémique et, si possible, d'un test non tréponémique et l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). On devrait sans doute observer deux anomalies, bien que dans certains articles spécialisés, la neurosyphilis soit associée à la présence d'une seule anomalie, mais ce que l'on recherche c'est la pléocytose, un taux élevé de protéines et un VDRL réactif. L'article que je vais citer est celui de Marra, publié en 2004 dans le JID (*Journal of Infectious Diseases*). L'auteur s'est intéressé aux individus infectés ou non par le VIH et à divers facteurs à prendre en considération pour établir s'il est probable qu'une personne atteinte de syphilis souffre également de neurosyphilis.

Donc, pour commencer, si on jette un coup d'œil sur le groupe des sujets non infectés par le VIH de cette étude, d'après le rapport de cotes ajusté, le seul test qui était significatif était le titrage. Si le titre était de 1:32 ou plus, la probabilité que la personne soit atteinte de neurosyphilis était significativement plus élevée. C'est le genre de questions qui se posent chaque jour à la clinique de traitement des MTS. Prenons le cas d'un patient dont le résultat au RPR est de 1:16 et qui ne présente aucun symptôme neurologique. Devrait-il faire l'objet d'une investigation pour la

neurosyphilis par rapport à une personne dont le résultat au RPR est de 128, mais qui présente probablement un chancre? On traite le chancre, et les titres chutent, mais s'ils demeurent supérieurs à 1: 32, il y a lieu d'envisager la possibilité d'une neurosyphilis et la nécessité de pratiquer une ponction lombaire. Et si on jette un coup d'œil sur le plus gros échantillon des sujets séropositifs pour le VIH, qui comprenait 233 individus, là encore, le seul résultat significatif était le RPR sérique; le titre était le même que celui observé dans la population non infectée par le VIH. L'autre résultat significatif était un nombre de lymphocytes T-CD4 inférieur à 350, ce qui était très significatif. Ainsi, selon les données, les résultats des sujets séropositifs et séronégatifs à l'égard du VIH ne sont sans doute pas très différents, du moins lors de leur première consultation.

Après un traitement, la seule méthode pour déterminer si la réponse est adéquate est la dilution en tubes. Selon les lignes directrices, si l'on traite un cas de syphilis primaire, on devrait observer une réaction positive dans deux tubes de moins après 6 mois et dans trois et quatre tubes de moins après 12 mois et 24 mois, respectivement. En présence d'une syphilis secondaire, les titres sont bien plus élevés au départ; ils diminuent bien plus rapidement. On devrait donc observer une réaction positive dans trois et quatre tubes de moins après 6 mois et 12 mois, respectivement. Dans le cas de la syphilis latente précoce, on peut se compter chanceux si on observe réaction positive dans deux tubes de moins après 12 mois.

Il est possible qu'après un traitement les patients présentent une séroréversion ou que le RPR cesse d'être réactif, mais les chances d'obtenir un tel résultat dépendent de la précocité du stade auquel

le patient est traité. Donc, le trait rouge représente les patients qui ont vécu leur premier épisode de syphilis primaire. On pourrait penser que les personnes ayant déjà vécu ce genre de situation feraient tout pour éviter de la revivre. Pourtant, voici les résultats d'une énorme éclosion survenue en Alberta au milieu des années 80. Nombreux sont ceux qui n'ont pas tiré de leçon la première fois; qui ont guéri de leur syphilis primaire et qui, des mois plus tard, sont revenus consulter en raison d'un autre chancre. Autrement dit, parmi ceux qui ont été traités tôt la première fois qu'ils ont présenté une syphilis primaire, à 36 mois, 80 % ont obtenu un résultat négatif au RPR, mais plus ils ont été traités tardivement, moins grande était la probabilité que leur RPR se négative. Donc, ce que nous recherchons, c'est une diminution quantitative, pas nécessairement un RPR non réactif.

Donc, si on connaît la syphilis, et toutes ses manifestations et relations, on devra tenir compte de tous les autres aspects cliniques. Il est bien vrai que, dans l'esprit de bien des gens, cette maladie appartenait à une autre époque, celles des vénéréologues, et personne ne s'y intéressait vraiment. Or, malheureusement, on observe actuellement un nombre croissant de cas de la maladie congénitale, et de plus en plus de gens prennent la cause au sérieux. Merci de votre attention.

Segment 3 – 0:00:00 to 0:22:57

Présentation de la 2e conférencière.

Dre Ameeta Singh : Merci beaucoup, Barb, de cet excellent aperçu des tests de dépistage de la syphilis. Sans plus tarder, nous passerons au prochain exposé. C'est avec grand plaisir que je vous présente le Dr Bernard Gonik, un diplômé de l'école de médecine de

l'Université de l'État du Michigan. Le Dr Gonik est maintenant professeur de médecine périnatale et président du département d'obstétrique et de gynécologie de l'Université Wayne State à Detroit, au Michigan. De plus, le Dr Gonik compte de nombreuses publications en maladies infectieuses et en obstétrique. Puis-je ajouter qu'il m'a affirmé être en partie Canadien, puisqu'il possède une maison au lac Huron, et qu'il se rend régulièrement au Canada. Sans plus tarder, voici le Dr Gonik, qui nous parlera un peu de l'épidémiologie de la syphilis, surtout en ce qu'elle a trait à la grossesse et à la syphilis congénitale, et nous présentera des données provenant des États-Unis.

2e conférencier,

Dr Bernard Gonik : Bonjour.

[….]

Je suis obstétricien et gynécologue et je viens des États-Unis. Je me propose de présenter de manière très générale le point de vue de l'obstétricien-gynécologue et certaines données générales concernant la syphilis, applicables au contexte américain. Je n'ai aucun conflit d'intérêts à signaler.

Donc, brièvement, si on jette un coup d'œil rétrospectif sur la déclaration de la syphilis et sur l'épidémiologie de cette maladie, on apprend que la déclaration de la syphilis est une pratique qui remonte à 1941 aux États-Unis. Peu après 1947, le taux le plus élevé jamais enregistré aux États-Unis était de 66,4 cas pour 100 000 habitants. Grâce à l'introduction de la pénicilline dans la population générale, on a assisté à une rapide diminution des cas de syphilis signalés aux CDC (*Centres for Disease Control*), de sorte qu'en 1956, le taux déclaré s'établissait à 3,6 cas pour 100 000 habitants. Depuis, on a observé certains pics et creux et une tendance générale à la baisse du phénomène, de sorte

qu’en 2000, le nombre de cas signalés aux États-Unis était de 2,1 pour 100 000. Dans pareil contexte, les CDC étaient d’avis qu’il était plus que jamais temps de lancer un plan national en vue d’éliminer cette maladie des États-Unis. De fait, le plan a été élaboré et instauré en 1999, juste avant que l’on enregistre les taux les plus bas jamais déclarés, en 2000, comme je l’ai mentionné.

La principale raison qui nous a poussés à introduire un tel plan était que nous pensions avoir maîtrisé la maladie et, comme celle-ci régressait, c’était une bonne occasion de tenter de l’éradiquer. La stratégie utilisée faisait appel aux initiatives relevant des services de santé publique : mettre à contribution la collectivité; intervenir rapidement en cas d’éclosions; élargir les services cliniques et les services de laboratoire et intensifier la promotion de la santé. Ces efforts, espérait-on, allaient permettre d’atteindre l’objectif visé, soit réduire à moins de 1 000 par an le nombre de cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire, ce qui équivaudrait à un taux de 0,4 cas pour 100 000 habitants.

Pourquoi jugeait-on une telle mesure importante? La réponse est, selon moi, assez simple. J’ai énuméré certaines raisons sur la diapo, ici. D’abord, il s’agit d’une maladie importante et en réduisant le nombre de cas d’infection, on allège du même coup le fardeau qu’elle représente pour la santé de cette population. De plus, la persistance de la maladie est un bon marqueur de substitution d’une initiative de santé publique qui a été au fond un échec. Il s’agit d’une jauge importante à la lumière de laquelle on pourrait juger de la réussite ou de l’échec des efforts énumérés dans la précédente diapo. L’autre argument important est que la syphilis est en fait un événement sentinelle associé à un certain

nombre d'autres questions de santé, notamment un phénomène tel que le VIH, dont il a été brièvement question dans le précédent exposé. La syphilis est aussi liée aux comportements sexuels à risque et à diverses questions ethniques et raciales auxquelles nous sommes confrontés régulièrement.

Il s'agit donc d'un plan remarquable. Nous avions l'impression d'avancer dans la bonne direction et, ensuite, comme le montre cette diapo, en 2006, les CDC ont recadré ce plan, parce que la syphilis, au lieu de reculer, a en fait continué de progresser aux États-Unis. Les efforts initiaux ont toutefois permis de réaliser des progrès qui ont d'ailleurs été soulignés dans le rapport qui a été révisé par les CDC en 2000, soit entre autres : une réduction des taux d'infection chez les Noirs et chez les femmes, un recul de la syphilis congénitale et une diminution de l'écart entre les Noirs et les Blancs. D'après les données obtenues, les nouveaux défis à relever étaient assez évidents. Par exemple, la maladie commençait à frapper certaines populations, notamment les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSH). La syphilis au sein de cette population a été et demeure un sujet de préoccupation important. De plus, l'un des grands changements que nous avons observés aux États-Unis a été la place accrue occupée par le privé à l'égard de la déclaration de cette maladie, qui était autrefois du ressort des services de santé publique ou de lutte contre les MTS. À propos des préoccupations liées aux taux de syphilis observés chez les HARSH, il importe de signaler que la proportion estimative de cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire au sein de cette population est passée d'environ 4 % en 2000 à 62 % en 2004. D'après ce constat, cette population se démarque très nettement.

Parmi les nouveaux objectifs fixés en 2006 et qui s'appliquent de nos jours, il y a la réduction de l'incidence globale de la syphilis à un chiffre plus modeste de moins de 2,2 cas pour 100 000 habitants. Parallèlement, il s'agit de continuer de s'efforcer d'abaisser le taux de syphilis congénitale, l'objectif ici étant de moins de 3,9 cas pour 100 000 naissances vivantes. Ensuite, il faut continuer de réduire l'écart qui existe entre les populations noire et blanche, de manière à ce que la différence entre les deux soit inférieure à 3 : 1. Là encore, cette nouvelle stratégie est essentiellement axée sur les efforts des services de santé publique, lesquels mettent l'accent sur les populations spécifiquement visées actuellement et sur des interventions adaptées à la réalité culturelle. Si je peux me permettre une remarque personnelle, un peu égoïste, en ma qualité d'obstétricien-gynécologue, lorsque les efforts de santé publique sont axés sur ces populations, il arrive que l'on perde du terrain sur le plan de la lutte continue contre la syphilis congénitale et la syphilis dans la population féminine. Nous devons donc toujours nous montrer vigilants et ne pas perdre de vue ces autres populations.

En ce qui concerne certains éléments d'information, et pour mieux illustrer certaines observations que j'ai faites, voici les données des CDC. Comme on le voit sur l'axe des X, il est question sur cette diapo de la période de 1941 à 2007, et les données renvoient aux cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire, aux cas de syphilis latente et au nombre total de cas de syphilis. Là encore, lorsque les cas ont été signalés la première fois, ces taux représentaient des pics enregistrés en 1946 et en 1947; par la suite, un autre pic est survenu au début des années 90, mais de manière globale, il y a eu une réduction du nombre de

cas de syphilis, grâce à l'introduction de la pénicilline, à cette époque.

Cette diapo porte sur la syphilis primaire et la syphilis secondaire, et les données qu'elle présente sont réparties par région aux États-Unis; soit le mid-ouest, le nord-est et le sud-ouest. L'objectif global fixé pour 2010 est présenté dans la partie inférieure de la diapo. Comme on peut le voir, tous les chiffres dépassent l'objectif global visé en 2010. Selon moi, il est toutefois important de reconnaître qu'il existe des différences marquées d'une région à l'autre, aux États-Unis. Cette situation existe toujours aux États-Unis, où l'on enregistre les taux les plus élevés dans la partie sud du pays et où la tendance à la hausse se poursuit, même à l'heure où nous nous parlons aujourd'hui. D'après la courbe, les taux sont relativement stables dans les régions du mid-ouest, et certains écarts se creusent davantage dans l'Ouest également, ce qui devrait être surveillé d'assez près.

Ces données sont fondées sur les cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire. Jetons maintenant un coup d'œil sur la source de la déclaration et le sexe dans la population. Là encore, les données sont réparties en fonction de la population masculine non suivie par une clinique de traitement des MTS, de la population féminine non suivie par une clinique de traitement des MTS, de la population masculine clientèle d'une clinique de traitement des MTS et de la population féminine clientèle d'une clinique de traitement des MTS. Comme je l'ai signalé à propos de la diapositive précédente, ce qui est tragique c'est qu'on observe au sein de cette population masculine non suivie par une clinique de traitement des MTS une poussée soudaine sur le graphique, contrairement à ce que l'on constate dans le reste de la population.

Ce que l'on observe ici est très préoccupant, car c'est là où les efforts de santé publique ont surtout été dirigés auparavant.

Le phénomène est aussi représenté ici dans ce graphique à bandes où l'on voit les hommes et les femmes hétérosexuels et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH). Voici la bande qui représente la population non suivie par une clinique de traitement des MTS. La population suivie par un médecin de pratique privée relevant de l'organisation de soins de santé intégrés (Health Maintenance Organization) est représentée ici. Les chiffres sont disproportionnés par rapport à ceux qui s'appliquent aux deux populations dont les nombres sont encore inférieurs à ceux des cliniques de traitement des MTS, où se déroulent la plupart des activités de surveillance de la syphilis et des interventions en la matière.

Si l'on regarde la répartition des données des États-Unis en fonction du sexe, on constate, comme on pouvait s'y attendre, que le nombre de cas chez les hommes est nettement plus élevé que chez les femmes. Voici le nombre total de cas de syphilis primaire et de syphilis secondaire, la courbe ascendante ici renvoie à la population masculine; la population féminine est représentée ici. Même s'ils semblent stables, ces chiffres continuent d'augmenter. Et les cas de syphilis aux États-Unis demeurent en hausse tant chez les femmes que chez les hommes.

J'aimerais insister un peu plus sur la syphilis dans la population féminine et la syphilis congénitale pour le reste de mon exposé, à l'aide des données présentées ici. Il s'agit une fois de plus des données des CDC concernant la syphilis primaire et la syphilis

secondaire aux États-Unis chez les femmes, données réparties en fonction des différences raciales, les chiffres les plus bas s'appliquant à la population d'Asie et du Pacifique et à la population blanche, suivie de la population hispanique et de la population amérindienne-alaskienne. Les taux les plus élevés sont enregistrés dans la population féminine noire. Là encore, les chiffres sont relativement stables ici, alors qu'on observe une tendance à la hausse des cas dans cette section précise de la population féminine.

Les données sont encore réparties par région. Elles sont constantes dans la population féminine à l'intérieur de la région. Une fois de plus, les chiffres les plus élevés et les plus faibles sont enregistrés dans le sud des États-Unis; ils sont relativement stables dans le mid-ouest, ainsi que dans le nord-est, comme on le voit ici. En ce qui concerne l'âge des femmes touchées par la syphilis primaire et la syphilis secondaire, comme on pouvait s'y attendre, ces données demeurent relativement constantes au cours de ces périodes; l'intervalle des âges aussi, soit l'âge de procréation, et c'est pourquoi la syphilis congénitale nous inquiète particulièrement. On note aussi un deuxième pic dans la population féminine au début des années 40 et des années 50.

Voici un graphique à bandes qui porte sur la syphilis congénitale aux États-Unis, exprimée sous forme de taux pour 100 000 naissances vivantes. Comme on peut le voir, la tendance de 2003 à 2007 est à la baisse; les chiffres les plus bas pour cette courte période ont été enregistrés en 2005. On observe ici un bond en avant, les chiffres ayant considérablement augmenté en 2007. Au cas où vous ne réussissiez pas à le voir, le taux est légèrement supérieur à 10 cas pour 100 000.

Si on répartit les données en fonction de la syphilis congénitale, on constate qu'elles demeurent constantes d'un groupe ethnique à l'autre. On voit ici la proportion de cas de syphilis dans la population noire par rapport à la population blanche ou hispanique. Là encore, on observe des différences significatives entre ces diverses populations raciales et ethniques.

J'aimerais, pour la dernière partie de mon exposé, accorder une peu plus d'attention à la syphilis congénitale, en insistant sur certaines difficultés liées à l'établissement du diagnostic et à l'enregistrement de ces diagnostics. Je pense que cela contribuera à ouvrir les yeux de certains qui ne se donnent pas la peine d'aller au fond des choses pour connaître les exigences réelles relatives à la déclaration des cas de syphilis. Les données proviennent d'un rapport concernant Detroit qui a été publié aux États-Unis, et dont je vous parlerai sous peu. Comme mise en contexte, si on parle de syphilis congénitale, il est important de savoir que le risque d'infection fœtale est lié au stade de l'infection chez la mère; qu'il est plus grand si la mère est atteinte de syphilis primaire ou de syphilis secondaire et qu'il diminue parallèlement avec la durée de la maladie chez la mère. Si la syphilis primaire ou la syphilis secondaire n'est pas traitée, en règle générale, environ 40 % des femmes enceintes qui en sont atteintes vivront un des phénomènes suivants : avortement spontané, mortinaissance ou mort périnatale. De plus, chez un autre 40 % de celles qui sont atteintes d'une syphilis primaire ou d'une syphilis secondaire non traitée, on observe chez le bébé une infection congénitale ou des lésions congénitales. Donc, chez une proportion élevée, sans doute la grande majorité, des femmes qui sont enceintes et qui sont atteintes de syphilis, le fœtus ou le

nouveau-né subira des effets indésirables de cette infection. Fait important, chez les personnes qui sont convenablement traitées, on estime à environ 98 % le nombre d'infections congénitales qui sont prévenues. Ainsi, l'élimination de la syphilis congénitale passe par un dépistage prénatal et un traitement rapide, ce qui devrait interpeller tous ceux d'entre nous qui s'occupent de la population de femmes enceintes en obstétrique, étant donné les conséquences tragiques que peut avoir la syphilis sur le fœtus et les améliorations spectaculaires que peut apporter une intervention face à ces effets défavorables. De toute évidence, c'est à cela que nous devons consacrer une grande partie de nos efforts et de notre temps.

Voici les données dont je vous parlais. Nous avons publié en 2006, dans la revue *Infectious Diseases of Obstetrics and Gynecology*, un article qui avait pour titre « *Is congenital syphilis really congenital syphilis?* » (La syphilis congénitale est-elle vraiment la syphilis congénitale?) Le titre était intentionnellement provoquant, et il a été inspiré par les données de 2003 provenant de la ville de Detroit, où le taux déclaré de syphilis congénitale était de 250 cas pour 100 000. Ce chiffre était le plus haut enregistré aux États-Unis en 2003. Si l'on veut avoir une idée de ce que représente ce chiffre, il suffit de rappeler que dans le reste du pays, en 2003, le taux était de 10,3 pour 100 000 naissances vivantes. L'écart était spectaculaire. Nous avons pensé que cette différence pouvait être attribuable à une anomalie liée à l'utilisation par les services de santé des méthodes d'évaluation et de déclaration des CDC, et avons exploré cette piste. Permettez-moi de vous donner une brève définition du concept pour vous permettre de mieux le comprendre.

Les Centres for Disease Control ont différentes façons de définir la syphilis congénitale. Par exemple, un nouveau-né ou un mort-né dont la mère est infectée et qui présente à la naissance des signes caractéristiques serait considéré comme un cas de syphilis congénitale. Ensuite, il y a ce qu'on appelle des cas confirmés, soit des cas où la présence du micro-organisme chez un nouveau-né ou dans le placenta est attestée par un laboratoire. Ce que je crois avoir vu dans la diapo de la D^re^ Romanowski, c'est la façon de procéder pour établir la présence de la syphilis congénitale au Canada. C'est un sujet sur lequel je dois m'informer davantage et qui pourrait déboucher sur une discussion intéressante après les exposés formels. Il y a aussi les « cas probables », qui sont aussi considérés comme des cas de syphilis congénitale. Ici, le terme « probable » renvoie soit à un traitement inadéquat, à l'absence de traitement ou à l'absence de certitude concernant le traitement, peu importe l'état du nouveau-né. Autrement dit, dans le cas de la mère qui n'a pas reçu de traitement adéquat, n'a pas été traitée, ou dont on ignore si elle a été traitée ou non, le nouveau-né, qu'il soit infecté ou non, quoi qu'on en pense, est considéré comme un cas de syphilis congénitale. C'est également le cas, si la mère a reçu un traitement adéquat, mais que sa réponse est insuffisante, inexistante ou inconnue, ce qui, selon la définition des CDC, correspond à une diminution par un facteur de quatre du résultat du RPR ou du VDRL sur une période de trois mois. N'oublions pas que, la plupart du temps, la période après laquelle on détermine s'il y a eu une diminution par un facteur de quatre ou plus est de six mois après cet événement lié à la grossesse. Dans pareil contexte, et si la personne a reçu un traitement adéquat, mais que sa réponse sérologique à la syphilis est insuffisante, inexistante ou inconnue, et si le nouveau-né est examiné et que

l'on observe chez lui une anomalie mise en évidence par l'examen du LCR ou de la radiographie osseuse, ou s'il n'est pas évalué (ce qui est un enjeu majeur), il entrerait dans la catégorie des cas probables et correspondrait à la définition des cas de syphilis congénitale retenue par les CDC. Nous allons nous pencher davantage sur cette catégorie de cas probables, car c'est là où se retrouvent la majorité des cas d'infection déclarés.

Voici les données qui s'appliquent à la région de Detroit, pour la période de 2002 à 2004. Il s'agit ici du nombre total de cas de syphilis congénitale qui ont été signalés. Comme vous pouvez le voir, il n'y a aucun cas confirmé, et on a enregistré quelques mortinaissances au cours de cette période. Un enfant né en 2004 présentait à la naissance les signes caractéristiques de la syphilis, mais la grande majorité des cas observés au cours de chacune de ces années étaient des cas probables. Les taux de syphilis congénitale que le département de la Santé a déclarés aux CDC étaient de 94 %, 97 %, et 100 % en 2002. Dans tous les cas, il s'agissait de cas probables, de sorte que lorsqu'on examine le nombre total de cas déclarés au cours de cette période, environ 97 % d'entre eux, des cas de syphilis congénitale, étaient définis comme des cas probables. Donc, si on ventile ces cas de la catégorie des cas probables pour ces mêmes années, on constate que la moitié d'entre eux font partie du groupe n'ayant pas reçu un traitement adéquat, n'ayant pas été traité, ou dont on ignore s'il a été traité ou non; l'autre moitié (environ 45 %), dans le groupe ayant reçu un traitement adéquat, mais dont la réponse sérologique était insuffisante, inexistante ou inconnue. Là encore, voici les divers nombres de cas observés au cours de différentes années. Prenons par exemple ce groupe (38 cas qui ont reçu un traitement adéquat, mais dont la réponse sérologique était

insuffisante, inexistante ou inconnue), 35 cas sur 38 n'ont subi aucun examen du LCR ni aucune radiographie des os longs, et n'ont donc pas été évalués de manière adéquate. Ils devaient donc être classés dans la catégorie des cas de syphilis congénitale, qu'ils aient été atteints ou non de cette maladie. Sur le nombre total de 38, seuls trois cas ont subi un examen du LCR qui a révélé une anomalie et aucun n'a présenté d'anomalie des os longs à la radiographie.

Si on résume rapidement ces données, on voit qu'à l'intérieur de la catégorie de cas probables, dans environ les deux tiers des cas probables, le traitement proprement dit a soulevé des questions, et environ les deux tiers de ces cas n'avaient reçu aucuns soins prénataux. Fait intéressant, dans environ le tiers de ces cas, le titre associé au RPR était soit de 1:1 soit de 1:2, et comme nous n'avions pas suffisamment de données consignées sur le traitement, nous n'avons pu les considérer comme des cas de réaction séro-fast (persistance d'un bas titre), mais il s'agissait très vraisemblablement d'un groupe présentant une réaction séro-fast. En ce qui concerne les cas dont la réponse sérologique était insuffisante, inexistante ou inconnue, environ les deux tiers d'entre eux avaient reçu des soins prénataux; ils avaient probablement subi un RPR et un VDRL dans le cadre du suivi prénatal, et leur syphilis en phase incubation avait sans doute été convenablement traitée. Le résumé des données qui, je l'espère, suscitera une discussion porte en fait sur les mécanismes de déclaration et sur leur correspondance avec les cas réels de syphilis congénitale. Je tiens à préciser que nos données ne visent pas à critiquer le système de santé publique ni les Centres for Disease Control en ce qui concerne les mesures qu'ils ont prises pour définir le problème. De toute évidence, il s'agit d'une

entreprise compliquée, surtout lorsque la population à surveiller est formée d'un certain nombre de communautés diverses. Toutefois, étant donné l'hétérogénéité des ressources du département de la Santé, les protocoles utilisés pour le suivi et d'autres facteurs, ces données indiquent qu'il s'agit vraisemblablement d'une surestimation de l'incidence réelle de la syphilis congénitale dans certaines populations. Cette situation dépend vraiment de la capacité de suivre ces nouveau-nés après leur naissance. Selon moi, les résultats font ressortir la nécessité d'intégrer à ce processus une évaluation néonatale et de déterminer s'il faut y consacrer des ressources. Il faut vraiment repérer et retracer les nouveau-nés dont la mère était atteinte de syphilis pendant la grossesse, et les soumettre à une évaluation approfondie. Il importe aussi de reconnaître les limites des méthodes de déclaration de la syphilis congénitale établies par les CDC et de déterminer où nous devrons affecter des ressources dans le système de santé publique. Je m'arrêterai ici. Je répondrai aux questions et participerai plus tard au débat d'experts.

Segment 4 – 0:00:00 to 0:28:22

Présentation de la 3e conférencière.

Dr Wong : C'est une excellente entrée en matière pour les discussions de cas passionnantes qui vont suivre. Chacun des cas qui seront examinés mettra certainement en lumière des aspects très intéressants de la syphilis, et de la syphilis maternelle et congénitale. La Dre Ameeta Singh et la Dre Joan Robinson nous guideront dans ces études de cas. Tout d'abord, permettez-moi de vous présenter la Dre Singh. Elle a reçu une formation en maladies infectieuses, notamment en médecine interne, à l'Université de l'Alberta. Par la suite, elle a fait ses études supérieures en épidémiologie à Harvard. Au cours des

dix dernières années, et jusqu'à très récemment, elle a été l'expert-conseil provinciale en matière d'infections transmissibles sexuellement et par le sang en Alberta, et directrice médicale de la clinique de traitement des MTS à Edmonton. Elle est actuellement professeure clinicienne à l'Université de l'Alberta, à la division des maladies infectieuses. Elle est aussi médecin-conseil principale à l'Agence de la santé publique du Canada. Sans plus tarder, voici la D^re^ Singh.

3e conférencière :
D^re^ Ameeta Singh : Merci, Tom. Voici ma coprésentatrice, la D^re^ Joan Robinson, qui a grandi dans un milieu rural de l'Alberta. Comme il y a sans doute dans la salle quelques non-Canadiens, je me permets de mentionner que l'Alberta est une des provinces de l'Ouest. Elle est située à côté de la Colombie-Britannique, province la plus à l'ouest du pays, sur la côte. Je crois que cette simple mise en contexte suffira, car il semble y avoir une majorité de conférenciers de l'Alberta parmi nous aujourd'hui. Quoi qu'il en soit, la D^re^ Robinson a obtenu son diplôme de l'école de médecine de l'Université de l'Alberta en 1983. Elle s'est spécialisée en pédiatrie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est retournée en Alberta en 1989 où elle a bénéficié d'une bourse de recherche pour étudier les maladies infectieuses pédiatriques. Elle fait partie du personnel du Scholar Children's Hospital depuis 1991. Elle enseigne à la division des maladies infectieuses pédiatriques à l'Université de l'Alberta. Elle exerce encore la médecine en milieu clinique et est très active dans la recherche liée à divers aspects des maladies infectieuses. En plus d'avoir eu le plaisir d'étudier avec Joan, je travaille maintenant avec elle. Quelques mots sur le contexte actuel. L'Alberta fait face à une très importante éclosion, une résurgence de la syphilis infectieuse depuis 2005. Parallèlement, on observe des cas de syphilis chez

les femmes enceintes et un nombre alarmant de cas de syphilis congénitale. Or, la province connaît un boom économique assez spectaculaire, et il ne fait presque pas de doute que l'éclosion soit liée à ce phénomène. Nous allons donc passer en revue certains cas que nous avons vraiment observés, et nous demanderons aux distingués panélistes d'intervenir au fur et à mesure. Pour commencer, j'exposerai les objectifs.

À l'aide d'exemples types, je me propose de donner un aperçu de la prise en charge et du suivi des femmes enceintes dont les tests sérologiques de dépistage de la syphilis sont réactifs, ainsi que de l'évaluation, du traitement et du suivi des enfants nés de telles femmes. J'aimerais brièvement faire le point sur les tests de dépistage de la syphilis au Canada, dans de nombreuses parties du monde ainsi qu'aux États-Unis. Nous avons deux méthodes de dépistage au Canada, et cela est assez variable d'une province et d'un territoire à l'autre. Dans certaines provinces et certains territoires, le dépistage se fait encore à l'aide d'un test non tréponémique, surtout le test RPR. Il est suivi d'un test tréponémique ou plus, le TP-PA et/ou le FTA-ABS, alors que dans d'autres provinces et territoires, le premier dépistage se fait à l'aide d'un test tréponémique, comme le dosage immuno-enzymatique (EIA). Ici, en Ontario, on commence par le dosage immunologique microparticulaire par chimioluminescence (CMIA), qui est suivi du RPR accompagné ou non d'un autre test tréponémique de confirmation, qui peut être le TP-PA, ou, l'a-t-on appris, l'INNO-LIA^{MC}.

Cas n° 1

Notre premier cas est une femme de 25 ans qui subit un test de dépistage prénatal de routine à 1a 10e semaine de la grossesse, et

qui présente le profil suivant : résultat positif au dosage immunoenzymatique, RPR non réactif et résultat positif à l'INNO-LIA^{MC}, ce qui équivaut à un RPR non réactif, un TP-PA réactif et un FTA-ABS réactif. J'aimerais demander à nos panélistes quelles sont les autres questions à se poser à ce stade?

D^{re} Romanowski : Les points importants à prendre en considération seraient les antécédents et l'examen physique. Selon moi, la question évidente à se poser est la suivante : s'agit-il d'un cas de syphilis précoce où le RPR n'est pas encore réactif? S'agit-il d'une ancienne infection qui a été traitée il y a cinq ans ou dix ans, ou d'une ancienne infection qui n'a pas été détectée? Donc, je commencerais par recueillir les antécédents et procéder à l'examen physique.

Dr Gonik : Aussi, comme vous l'avez signalé dans votre exposé, il s'agit de déterminer si la patiente vient d'une région où il existe des cas de syphilis non vénérienne. C'est un cas où le test tréponémique peut être positif sans que la personne ne soit atteinte d'une syphilis vénérienne. C'est un cas très intéressant car il nous permet de nous interroger sur nos méthode des dépistage. Si on vit dans une région où le dépistage se fait uniquement à l'aide de tests non tréponémiques, le VDRL ou le RPR, cette patiente n'aurait jamais accédé au stade suivant du dépistage et n'aurait jamais subi de test spécifique, comme cela a été fait ici. Le cas aurait été beaucoup plus simple à étudier pour nous panélistes, puisque nous ne nous serions pas posé la question, car chacun dirait : « pourquoi la soumettre à un dépistage puisque son RPR était négatif? » Il s'agit toutefois d'un exemple intéressant qui illustre bien le fait que différentes méthodes de dépistage entraînent des issues différentes.

D^re^ Singh : Ce sont toutes d'excellentes observations, et il est intéressant de signaler que, parce que nous, en Alberta, avons remplacé le RPR comme méthode de dépistage primaire par le dosage immuno-enzymatique (EIA) en septembre 2007, nous nous sommes soudainement retrouvés avec un grand nombre de nouveaux cas. Ces femmes nous disaient : « …lors de ma dernière grossesse, mon test était négatif; maintenant il est positif, comment est-ce possible? » Donc, il s'agit d'un facteur très important. Nous avions prévu que la décision d'opter pour l'EIA nous permettrait de détecter environ 40 % plus de cas de syphilis tardive et peut-être aussi certaines infections au stade précoce. Et ce, même si, comme l'a souligné la D^re^ Romanowski, certaines données indiquent qu'en fait l'EIA pourrait ne pas détecter les infections primaires précoces. Vous avez parfaitement raison, et nous reprendrons l'étude de notre cas.

En ce qui concerne l'origine ethnique, il s'agit d'une femme noire et d'après son dossier d'immigration, c'est une réfugiée du Soudan qui est venue s'installer au Canada en 2005. Les résultats de l'examen médical exigé au moment de l'immigration étaient négatifs. Donc, en fait, le dépistage consistait en un VDRL non réactif ou en un test non tréponémique réalisé à Nairobi, ce qui ne serait pas étonnant. Nous avons déjà été saisis d'un certain nombre de cas identiques. De plus, si on jette un coup d'œil sur ses antécédents sexuels, on constate qu'elle signale un seul partenaire à vie, l'homme qu'elle a épousé à 19 ans. Celui-ci a obtenu des résultats négatifs à un EIA, et il ne présente actuellement aucun signe ou symptôme de syphilis infectieuse. Quel est son diagnostic et le stade de son infection actuellement? Et comment devrions-nous procéder pour prendre en charge ce cas?

D^re^ Romanowski : En raison de ses antécédents, la prochaine étape capitale consiste, selon moi, à déterminer son statut sérologique à l'égard du VIH, puisque cette donnée peut avoir une incidence sur la suite de la prise en charge. En effet, si elle est séronégative à l'égard du VIH, et que son mari l'est également, on n'a pas à se soucier de séroconversion, à condition qu'elle soit par ailleurs en bonne santé physique. Je considérerais qu'elle présente sans doute une syphilis latente, et je lui prescrirais comme traitement 7,2 millions d'unités de benzathine. Je ne procéderais pas à une ponction lombaire chez cette femme, puisqu'elle est asymptomatique, que son examen physique ne révèle rien de particulier et que son RPR est non réactif.

Dr Gonik : Je suppose que cela ne répond toujours pas à la question de savoir si cette personne a déjà été infectée. Or, il s'agit, à mon avis, d'une question importante qui reste posée et à laquelle on doit répondre. Dans notre population, nous ne nous serions pas demandé si elle a déjà été traitée; si elle présente effectivement une syphilis latente tardive, le risque de transmission de l'infection au nouveau-né est fort heureusement faible. Donc, dans les faits, elle n'aurait pas été traitée. Si l'on présume qu'elle présentait une syphilis latente tardive, elle aurait bien sûr reçu trois injections de 2,4 millions d'unités de benzathine.

D^re^ Romanowski : D'après moi, le point très important que vous (le Dr Gonik) avez soulevé il y a quelques minutes est que nous devons revoir notre façon de dépister l'infection. Si notre programme national ne fait appel qu'à des tests non tréponémiques, cette stratégie qui est sans doute simple et peu coûteuse, a l'inconvénient de nous faire passer à côté d'un grand nombre de cas. Et il ne fait aucun doute

qu'avec les tests actuellement disponibles, on ne répondra jamais à la question de savoir si cette femme présente une tréponématose vénérienne ou non vénérienne. Si j'ai affaire à une telle patiente, je lui dirais que je présume qu'elle est atteinte de syphilis vénérienne, parce que je ne puis répondre à la question.

Dr Gonik : Est-ce que l'accès à la PCR facilite les choses? Dans ce cas précis, est-ce que la PCR vous donnerait les éléments d'information de plus qui feraient la différence entre la décision de traiter ou non?

D^{re} Romanowski : Non

Dr Robinson : La question s'adresse à Barbara : si la patiente est atteinte de l'infection au stade latent et qu'elle n'est pas traitée, quels sont les risques qu'elle présente des séquelles à long terme?

D^{re} Romanowski : Si elle présente une infection latente tardive et qu'elle n'est pas traitée, je dirais, même si je ne suis ni obstétricienne ni pédiatre, que je ne serais pas particulièrement préoccupée par la santé de l'enfant. Cependant, la patiente est une jeune femme, et je m'inquiéterais de sa santé dans 20 ou 30 ans et de la possibilité d'une atteinte chronique du SNC. Si je me fie à son histoire naturelle, le risque est selon moi faible, mais le traitement est si simple, si efficace et si sûr, que je préférerais qu'elle soit traitée.

Dr Gonik : Rien n'est gratuit. Combien d'entre vous pensent qu'elle est atteinte de syphilis? Et combien pensent qu'elle n'est pas infectée?

D^re^ Singh : Environ moitié-moitié. La moitié pensent que c'est la syphilis, l'autre moitié, une tréponématose non vénérienne.

Dr Gonik : La participation de l'audience est très appréciée.

1er membre de l'auditoire : Je suis *(inaudible)* et je travaille au Centre hospitalier pour enfants dans cette ville. En Ontario, nous avons adopté cette approche depuis peu, et ce que je vois le plus souvent dans ma clinique de traitement des infections congénitales, ce sont des femmes qui ont un résultat positif à l'EIA, un résultat positif au TP-PA et un résultat négatif au RPR; leurs bébés n'ont jamais la syphilis congénitale. Je ne crois pas qu'elles aient la syphilis non plus. À quelques exceptions près, il s'agit d'immigrantes. Elles viennent des Antilles, d'Afrique ou d'Asie du Sud-Est. Aucune d'entre elles n'a d'antécédents de symptômes; l'inconvénient est que les autorités sanitaires interviennent et effectuent la recherche des contacts, ce qui peut avoir des répercussions parfois négatives sur ces femmes. Je n'ai pas vraiment confiance dans la spécificité de ces tests.

D^re^ Romanowski : Permettez-moi un commentaire. Nous ne connaissons pas réellement la réponse, mais il ne faudrait pas supposer ou conclure que la majorité des femmes ont une infection non vénérienne, je ne crois pas que la tréponématose non vénérienne soit si courante. Nous la mettons souvent en cause, mais je ne crois pas que cette maladie a pris des proportions épidémiques dans le pays d'origine de ces femmes.

2e membre de l'auditoire : J'ai une question concernant le dépistage, cette question a été soulevée environ trois fois : le dépistage devrait-il être effectué au

moyen d'un test non spécifique ou d'un test tréponémique? Je crois que dans l'état actuel des choses, la façon de faire de Wasserman est inadéquate. Il a eu une chance inouïe, et comme on le dit dans la littérature, il a fait une découverte fortuite et importante, car c'est tout ce qu'il y avait à l'époque, mais on a en fait un paradigme. Je crois que le moment est venu d'examiner le test de dépistage et ce qu'il est censé faire. Si nous comparons le dépistage de la syphilis et le dépistage de l'infection à VIH, nous observons des différences considérables. D'abord, le coût semble n'avoir aucune importance, mais on cherche à accroître la sensibilité du dépistage de l'infection à VIH, alors que, pour la syphilis, on semble exclure et attendre la suite. Je crois qu'on a tort de prétendre que le RPR est approprié. Avec l'algorithme standard, l'efficacité n'est que de 60 pour cent pour les cas primaires, ce qui signifie que 40 pour cent des cas continuent d'infecter d'autres. Je crois que le moment est venu d'utiliser le test le plus sensible et le plus abordable, soit le test tréponémique basé sur l'ADN recombiné, parce que même le TP-PA, le FTA-ABS et tous les autres tests classiques de détection de la syphilis donnent parfois des faux positifs et des faux négatifs.

D^re^ Singh : Merci. Il est également important de mentionner les lignes directrices de l'OMS mises en œuvre en 1985 et qui recommandent l'ajout de tests tréponémiques pour le dépistage de la syphilis. Tout ce domaine est en évolution et, fait intéressant, au Canada, un grand nombre de provinces et de territoires privilégient désormais les tests tréponémiques pour le dépistage, alors qu'aux États-Unis, on est très récalcitrant à faire ce changement. La raison principale est que nous ne comprenons réellement pas bien les répercussions à long terme de la syphilis tardive non traitée en cette ère des antibiotiques. La plupart des

renseignements disponibles datent de l'ère pré-antibiotiques, et à la lumière des données de l'Alberta, nous sommes certainement au fait de la faible incidence de base de la syphilis tertiaire. Il n'existe actuellement aucun moyen de prédire les cas qui évolueront et ceux qui n'évolueront pas; nous avons donc choisi de traiter systématiquement les personnes atteintes d'une syphilis tardive, dans le but de prévenir les complications à long terme.

Quelques brefs commentaires.

2e membre de l'auditoire :

Nous avons réalisé pas mal d'études sur les tests tréponémiques et les tests non tréponémiques, et le cas que vous avez présenté est certes très intéressant; cet homme a mentionné avoir vu des cas semblables à Toronto également. Comme vous le savez, la syphilis n'est pas facile à diagnostiquer, or, elle l'est dans la plupart des cas, la question est de savoir s'il faut effectuer un, deux ou trois tests. Dans ces cas, d'après mon expérience, il faut effectuer plusieurs tests. Nous pourrions effectivement devoir faire plus d'un test, mais la personne en question a obtenu un résultat négatif à l'EIA et *(inaudible)* est positif et l'autre *(inaudible)* est positif, et elle est en bonne santé. Il est facile de traiter la maladie, vous pouvez traiter qui vous voulez. On traite maintenant la maladie de Lyme au moyen d'antibiotiques. Donc, comment doit-on envisager tout l'aspect de la prise en charge? On peut choisir la médecine fondée sur *(inaudible)* ou la médecine empirique, le choix appartient au médecin. Selon moi, les tests tréponémiques de dépistage de la syphilis sont efficaces et comportent un avantage considérable, au même titre que le RPR; par conséquent, nous devrons examiner d'une manière rationnelle comment nous traiterons cette question particulière.

3e membre de l'auditoire : J'aimerais simplement souligner les propos de la Dre Romanowski au sujet de la difficulté de distinguer les infections tréponémiques vénériennes des infections tréponémiques non vénériennes. Dans la partie du Soudan méridional, d'où vient la femme en question, on a récemment commencé à offrir des soins prénataux, qui n'étaient pas disponibles auparavant, ce qui témoigne du peu de soins de santé offerts, de quelque nature que ce soit. Le pourcentage de résultats positifs au test tréponémique spécifique, soit le test qui était utilisé, était extrêmement élevé. En fait, peu d'enfants présentent des lésions du pian, contrairement à ce qu'on devrait observer normalement, mais on ne voit pas non plus d'hommes ni de femmes présentant des lésions caractéristiques de la syphilis. Il s'agit d'un grave problème dans la région d'origine de cette femme, mais il est difficile de trancher quant à la nature vénérienne ou non vénérienne de l'infection. Dans le Soudan méridional, on tient pour acquis que ces femmes ont la syphilis et on les traite, et c'est ce que nous devons faire, à mon avis.

Dr Gonik : D'après les réactions aux commentaires que nous venons d'entendre, j'ai l'impression que les gens lèvent les bras et se disent « Je ne sais pas si elle a la syphilis ou non ». Ils ont raison, et compte tenu du fait que l'intervention est relativement simple et certainement abordable, un grand nombre de personnes choisiraient de la traiter. Personnellement, cela ne me pose aucun problème. Il faut être prudent dans les cas de maladie grave; comme je l'ai déjà dit, les risques pour le fœtus sont relativement faibles, mais il faut tenir compte des risques à long terme pour elle. Permettez-moi une mise en garde, cependant : il est important de bien conseiller cette femme, et éventuellement ce couple, et éviter de réagir comme on le fait dans nos

établissements, malheureusement, et lui dire : à notre avis, vous avez la syphilis. Vous recevrez trois injections à une semaine d'intervalle. Rentrez maintenant chez vous et mettez votre mari au courant. Il peut s'ensuivre un conflit majeur. Il faut donc également l'informer de tout le débat que nous venons d'avoir, de tous les doutes quant à la question de savoir si nous devons la traiter ou non dans nos échanges avec elle. Elle sera traitée alors qu'elle n'a peut-être pas la maladie, mais nous la traitons parce qu'il n'existe pas de meilleure approche scientifique, non pas parce que nous venons de lui annoncer qu'elle a la syphilis. Ce serait une grosse erreur.

D^re^ Singh : Merci. Tous ces commentaires étaient très intéressants, et si vous n'avez pas d'objection, nous en finirons avec ce cas.

4e membre de l'auditoire : Soulignons les autres contributions, car le domaine est en évolution; il n'est pas stagnant, et il est important de reconnaître que nous n'examinons pas un seul mais plusieurs anticorps à l'aide de plusieurs déterminants. Si on analyse la réponse au traitement à l'aide de chacun des déterminants, effectivement, on peut utiliser les tests tréponémiques pour établir l'efficacité du traitement.

D^re^ Singh : Merci. Tout cet excellent débat indique, essentiellement, qu'il n'existe malheureusement aucun test clinique ou sérologique, ni aucun autre test de laboratoire, permettant de distinguer une tréponématose non vénérienne d'une syphilis tardive. Permettez-moi d'ajouter quelques mots concernant la PCR. Malheureusement, l'efficacité de la PCR dans la syphilis tardive est extrêmement faible et ce test n'est malheureusement pas utile en l'occurrence. Actuellement, nous n'avons aucun moyen de

distinguer ces deux diagnostics et, en dépit du risque très faible de transmission au bébé dans ce contexte, dans la pratique, on recommande le traitement de la syphilis en tenant compte des mises en garde mentionnées précédemment (counselling aux deux partenaires, suivi des autres enfants, si on le juge nécessaire). Le traitement standard au Canada et aux États-Unis est la pénicilline-G benzathine à action prolongée, et la préparation qui est le plus largement disponible est Bicillin L-A[MD], administrée par voie intramusculaire à raison de trois doses de 2,4 millions d'unités à intervalle d'une semaine, et comme l'a mentionné la D[re] Romanowski, si l'on n'a pas observé de signes ni de symptômes neurologiques. Quant au suivi de la mère, il est inutile d'effectuer un suivi sérologique, puisque, rappelez-vous, le RPR est le test que nous utilisons pour vérifier la réponse au traitement, mais étant donné que son RPR de base est déjà non réactif, il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi dans ce cas, à moins qu'elle soit éventuellement exposée de nouveau à la syphilis dans l'avenir, mais dans ce scénario, cela semble peu probable. Qu'en est-il du suivi du bébé? Je laisserai Joan à répondre à cette question.

D[re] Robinson : Je crois que si une femme présente une sérologie réactive pour la syphilis, un suivi du bébé s'impose effectivement, simplement pour vérifier qu'il n'y a plus d'anticorps passifs. Nous ne savons pas combien de temps il faut pour que les anticorps tréponémiques ayant traversé le placenta s'éliminent, mais d'après ce que nous savons sur le VIH et l'hépatite C, ils sont probablement éliminés à l'âge de 18 mois. Selon moi, il est donc indiqué d'effectuer une sérologie après six mois, environ, lorsqu'un grand nombre d'entre eux seront séronégatifs. Si ce n'est pas le cas à ce moment-là, on effectue une autre sérologie à

18 mois. Je privilégierais cette approche, quoiqu'elle ne repose sur aucune donnée réellement concluante.

D^re^ Romanowski : Joan, recommanderiez-vous une sérologie néonatale à la naissance?

D^re^ Robinson : Seulement si vous pensez que la mère a pu être réinfectée. Et que le RPR du bébé pourrait être réactif, puisque, essentiellement, c'est tout ce que vous voulez savoir.

D^re^ Romanowski : Si une sérologie est effectuée à la naissance, il ne faut pas utiliser le sang du cordon ombilical.

D^re^ Robinson : Exact. Le sang de cordon est un mélange de sang de la mère et de sang du fœtus, il n'est donc pas réellement utile.

Dr Gonik : Dans ce cas, quel test sérologique faudrait-il effectuer?

D^re^ Robinson : À six mois, je ferais un test tréponémique et un RPR.

D^re^ Singh : Oui, et je dois dire qu'en cas d'inquiétude, dans ce genre de situation, nous recommandons d'effectuer un test de base à la naissance simplement pour obtenir une valeur de référence aux fins d'un éventuel suivi. Je dois dire cependant que je ne maintiens pas qu'il faut effectuer des tests de suivi auprès de tous ces bébés dans le but de vérifier l'élimination des anticorps maternels transférés passivement. En ce qui concerne le délai de séroréversion; il existe des données concernant les tests tréponémiques comme le TP-PA et le FTA-ABS, mais nous n'avons aucune idée dans le cas de l'essai immuno-enzymatique pour la détection de la syphilis ou d'autres EIA, et nous avons

effectivement l'occasion d'examiner certaines des données de l'Alberta. Nous espérons le faire bientôt. Cependant, chez certains bébés, le délai de séroréversion serait apparemment plus long par rapport à ce que nous avons observé pour d'autres tests.

J'aurais un autre commentaire à faire au sujet du traitement. Comme je l'ai déjà mentionné, Bicillin L-A[MD] est le médicament le plus largement disponible au Canada et aux États-Unis. Il n'était plus disponible sur le marché canadien depuis plusieurs années, mais il a été remis sur le marché en juin de l'année dernière. Il s'agit d'une préparation spéciale de pénicilline-G benzathine à action prolongée. Deux injections sont requises. Un flacon contient 1,2 million d'unités; une injection de cette préparation à action prolongée dans chaque fesse fournit des niveaux thérapeutiques de pénicilline pendant 10 à 14 jours. Il est important de bien comprendre cela, étant donné qu'il existe un autre produit, Bicillin C-R[MD], à libération contrôlée, qui n'est pas approprié pour le traitement de la syphilis. Nous avons également vu des patients traités au moyen de pénicilline à action brève dans nos hôpitaux et nous avons dû retourner et dire : « Vous n'avez pas utilisé ce produit parce qu'il est stocké et qu'il n'est disponible que par l'intermédiaire de certaines pharmacies dans notre province ».

Dr Gonik : La pénicilline à action brève s'appelle malheureusement benzylpénicilline, qui a la même consonance que pénicilline benzathine, d'où la confusion. L'erreur est faite soit dans l'ordonnance, soit par le pharmacien; il est donc important de reconnaître la différence très grande entre ces deux médicaments.

Segment 5 – 0:00:00 to 0:08:18

Cas n° 2

D^{re} Singh : Voici un autre cas typique observé dans notre province. Il s'agit d'une Autochtone de 29 ans; le dépistage prénatal de routine après 15 semaines de grossesse montre un EIA positif pour la syphilis, un RPR réactif à la dilution 1:2 et un INNO-LIA^{MC} positif pour la syphilis. Elle vit dans la rue, consomme couramment du crack, se prostitue peut-être, et vit à Edmonton, comme je l'ai mentionné, où on observe un retour en force de la syphilis, en fait une éclosion de syphilis qui touche principalement les hétérosexuels. Revenons à notre groupe d'experts. Quelles autres questions devrait-on se poser, et quelle est votre opinion au sujet du stade de la syphilis maternelle?

Dr Gonik : De toute évidence, il serait d'une importance capitale d'effectuer d'autres tests de dépistage des ITS chez cette personne, y compris des tests de dépistage du VIH et de l'hépatite. Y a-t-il quelqu'un parmi vous qui croit qu'elle n'a pas la syphilis? Non. Le diagnostic me semble relativement facile à poser, et si, à l'examen physique, j'observe un chancre, je conclus à une syphilis primaire. Si je n'en observe pas, mais que je vois d'autres lésions, je conclus à une syphilis secondaire, ou peut-être même à une syphilis latente précoce. Aux États-Unis, nous pouvons heureusement savoir si un bon nombre de ces personnes ont déjà passé un RPR, parfois en raison de grossesses antérieures, ce qui nous donne un repère et nous permet de déterminer s'il s'agit d'une syphilis précoce ou tardive et, par conséquent, si nous devons faire une seule injection de pénicilline benzathine ou trois injections à une semaine d'intervalle.

D^re^ Romanowski : J'allais poser la même question. Elle a 29 ans. Je vais poser une hypothèse terrible; il ne s'agit probablement pas de sa première grossesse, et l'on peut donc supposer qu'elle a eu accès à des soins prénataux lors de ses autres grossesses. Il serait très important d'obtenir les résultats de la sérologie et du dépistage du VIH.

D^re^ Singh : En ce qui concerne ses antécédents de syphilis, elle a indiqué avoir été traitée pour la syphilis à Edmonton « il y a longtemps », mais qu'elle ne présente actuellement aucun signe ni symptôme de syphilis. Plus tard au cours de l'entretien, elle mentionne qu'elle se prostitue et utilise des condoms lors des relations sexuelles vaginales, mais qu'elle n'en utilise pas lors des relations sexuelles orales. Elle n'a pas de lésions buccales non plus. Nous avons un registre provincial des cas de syphilis en Alberta, et nous l'avons consulté. Elle a effectivement été traitée pour une syphilis primaire en 1985 au moyen d'une dose de pénicilline-G benzathine de 2,4 millions d'unités administrée par voir IM. Son RPR avant le traitement était positif à la dilution 1:64. Le dernier résultat de RPR versé au dossier date du mois d'août 1999 et il était réactif à la première dilution. Quel est le statut de la patiente à l'égard de la syphilis à ce moment-ci et quelles sont les recommandations concernant sa prise en charge future?

D^re^ Romanowski : À mon avis, la patiente a été traitée adéquatement pour la syphilis primaire. La différence entre un titre au RPR de 1:1 et de 1:2 dépend de l'observateur; c'est exactement la même chose. Sa sérologie n'a pas changé, et des renseignements indiquent qu'elle a reçu de la pénicilline benzathine. J'en resterais là dans son cas, mais comme elle est enceinte, j'effectuerais une sérologie à

chaque trimestre; elle est nettement à risque très, très élevé de réinfection. Je ne ferais rien de plus.

Dr Gonik : Quelle était sa dilution positive initiale, déjà?

D^re Singh : Deux dilutions. Pour cette grossesse, elle est réactive à la deuxième dilution, et selon le dernier résultat versé au dossier, qui date du mois d'août 1999, elle était réactive à la première dilution.

Dr Gonik : Cette différence d'une dilution ne suffit probablement pas pour poser un diagnostic de réinfection; cette approche serait pertinente, à mon avis.

D^re Singh : C'est exactement ce qu'on a conclu dans ce cas, étant donné qu'il y a une différence d'une seule dilution dans son RPR et qu'il n'y a aucun signe clinique de réinfection. Nous serions d'avis à ce point qu'il n'y a aucune preuve clinique sérologique de réinfection ni d'échec du traitement utilisé lors de l'épisode antérieur de syphilis primaire. Cependant, nous savons qu'elle continue d'être à risque élevé et, par conséquent, même si nous ne recommanderions aucun traitement pour le moment, compte tenu de ses comportements à risque élevé (prostitution, relations sexuelles orales non protégées, dans une ville où il y a un retour en force de la syphilis infectieuse), nous nous efforcerions de lui donner de l'information sur les modes de transmission de la syphilis, de la sensibiliser au fait que l'infection peut être transmise lors des relations sexuelles orales, et de l'informer des divers moyens de réduire le risque de transmission lors des relations sexuelles orales, notamment l'utilisation de condoms. Nous pourrions également envisager, dans ce cas, de répéter son RPR mensuellement jusqu'à l'accouchement, et lors de

l'accouchement, et déterminer s'il y a augmentation de deux dilutions, ou de quatre fois le titre au RPR et si la patiente a des symptômes de syphilis infectieuse. Est-ce que des membres du groupe d'experts ou de l'auditoire ont des commentaires à ajouter sur cette question?

D^re^ Robinson : Dans les circonstances, il n'est pas nécessaire de faire une investigation parce qu'elle a déjà été traitée. Je souhaiterais certes voir le titre au RPR au moment de l'accouchement dans ce cas.

Dr Gonik : Je ne sais pas si c'est le cas pour vous, mais dans le milieu des obstétriciens en général, nous constatons souvent que les généralistes, qui sont sur la ligne de feu et qui voient ces patientes, les traitent souvent à répétition, et inutilement. Chaque fois qu'ils reçoivent un résultat positif, ils se disent, sans réfléchir, « où est le mal, allons-y et traitons-les ». Ces patientes recevront inutilement un grand nombre de doses de médicaments parce que leur généraliste ne se sera pas informé de leurs antécédents. C'est malheureux, parce que les services de santé, du moins à Detroit et dans les localités environnantes, sont réellement accessibles, et il est facile de consulter une personne compétente par téléphone qui examinera logiquement la situation, vérifiera les vieilles données et permettra au médecin de prendre une décision éclairée à la lumière de ces renseignements. Nous constatons que ces patientes sont traitées à répétition, et parfois naïvement, si leur médecin leur fait passer un nouveau test tréponémique. Si celui-ci est encore positif, ce qui sera probablement le cas, elles seront traitées de nouveau, même au cours de la même grossesse. Il s'agit, en l'occurrence, d'une surutilisation déplorable des ressources.

D^re^ Singh : Voilà un excellent point, qui souligne la nécessité de tenir un registre centralisé, en particulier pour la syphilis, compte tenu de la grande importance et de la pertinence des renseignements sur les traitements déjà administrés, qui permettront de déterminer si la patiente doit ou non être traitée. Passons maintenant à notre 3e cas. […]

Segment 6 - 0:00:00 to 0:22:12

Cas n° 3

[…]

D^re^ Singh : Il s'agit d'une femme de 23 ans qui nous a été adressée après 26 semaines de grossesse, elle n'avait encore subi aucun test de dépistage durant cette grossesse. Son titre au RPR était de 1:256; le TP-PA et le FTA se sont ensuite tous deux révélés réactifs. Nous savons que son RPR était non réactif en décembre 2006 lors d'une autre grossesse. Elle a mentionné qu'elle n'avait aucun signe ni symptôme de syphilis lorsque l'analyse sérologique a été faite.

Au cours de l'entretien avec cette patiente, celle-ci indique qu'elle a un partenaire depuis environ 10 mois et que celui-ci l'a informée la veille qu'il avait eu des relations sexuelles avec une femme à Fort McMurray, une ville située dans le nord de l'Alberta, qui est le centre de notre industrie pétrolière, et où affluent un grand nombre d'hommes célibataires, et on observe, là aussi, un retour en force de la syphilis. Il a informé sa partenaire qu'il avait eu des relations sexuelles avec une femme dans cette ville quelques mois auparavant, et que cette femme a également un enfant qui a maintenant huit mois, et elle m'a dit que l'enfant avait été admis à notre Hôpital pour enfants à trois mois pour un

bilan, celui-ci présentant un rash cutané, une hépatosplénomégalie et de l'anémie; il a reçu un diagnostic de leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) possible.

Lorsque je l'ai examinée, elle présentait ces lésions que vous voyez ici; j'invite les membres du groupe d'experts qui ont des commentaires à faire sur ces lésions à s'exprimer.

D^re^ Romanowski : Il s'agit d'un cas typique de condylomes plats. Un grand nombre des lésions des muqueuses dans la syphilis secondaire peuvent être confondues avec des condylomes acuminés. La grande différence est que ces lésions sont molles et que, souvent, les patientes ne se plaignent de rien et, malheureusement, ne sont même pas au courant de leur état, ce qui concorde avec sa sérologie.

D^re^ Singh : Comme vous l'avez dit, il s'agit de condylomes plats classiques, en fait, c'était la première fois que je voyais une patiente présentant des condylomes plats. Je tenais à présenter ce cas pour souligner l'importance de faire un examen physique détaillé lorsqu'il s'agit de déterminer exactement le stade d'une syphilis. Parce que, lorsque cette patiente m'a été adressée, elle m'a dit qu'elle n'avait aucun signe ni symptôme de la syphilis, ce qui se produit couramment. Cependant, dans un tel cas, on effectue un examen physique détaillé, comprenant, bien sûr, un examen détaillé des organes génitaux, et on pourrait observer des lésions. Donc, quel est le stade de la syphilis maternelle? Je crois que Barbara a déjà répondu à cette question, mais je suis d'avis qu'il faudrait d'abord s'attarder sur la prise en charge de la femme enceinte, puis discuter du bébé ensuite. Quant à la patiente, comment faudrait-il la traiter à ce point?

Dr Gonik : Il est important, si la lésion n'a pas été identifiée, bien que d'après les antécédents, il puisse s'agir d'une syphilis latente précoce, le contact avec l'autre personne remontant à un an ou moins. En fait, d'après les antécédents, c'est un peu difficile à accepter. Si vous consultez les données du RPR, elles indiquent simplement qu'il y a trois ans, son RPR était négatif. En l'absence d'une évaluation approfondie, un grand nombre de personnes auraient conclu qu'elle a une syphilis latente tardive, et elle aurait été traitée au moyen de trois injections de pénicilline benzathine.

Dre Singh : Permettez-moi, simplement pour clarifier. En décembre 2006, son RPR était non réactif, puis en avril 2007, il était réactif à la dilution 1:256.

Dr Gonik : Désolé, j'avais en tête en date d'aujourd'hui. Ce serait donc plutôt une syphilis secondaire qu'une syphilis latente précoce. Le traitement serait le même : elle recevrait une seule dose de 2,4 millions d'unités de pénicilline benzathine. L'un des problèmes qui se poseraient, bien sûr, chez une jeune femme enceinte de 26 semaines, est le risque possible de réaction de JH (Jarisch-Herxheimer), qui nécessiterait du moins un counselling additionnel auprès de la patiente, mais pas nécessairement son hospitalisation à des fins de traitement. Il y a beaucoup de controverse quant à la prise en charge de ces patientes, compte tenu du risque un peu plus élevé de fièvre, de frissons, de rigidité, de contractions utérines et de décélération du rythme cardiaque fœtal, mais je crois que cette patiente pourrait recevoir un traitement ambulatoire accompagné d'instructions précises. Certaines personnes font une différence selon que la patiente est enceinte de 20 semaines, de moins de 20 semaines ou de plus de

20 semaines, et la question de savoir si le traitement administré devrait être en milieu hospitalier fait encore là l'objet de controverse. Le problème serait encore beaucoup plus complexe si, comme c'est souvent le cas, la patiente mentionnait qu'elle est allergique à la pénicilline; en effet, beaucoup de nos patientes mentionnent qu'elles sont allergiques à la pénicilline alors qu'elles ne le sont pas. Il suffit parfois d'une anamnèse méticuleuse. Par exemple, nombre de nos patientes qui se disent allergiques à la pénicilline n'ont aucun problème avec l'amoxicilline. De toute évidence, elles ne sont pas allergiques à la pénicilline. Chez ces personnes, en l'absence d'épreuves de sensibilité ou de sédensibilisation, nous administrons de la pénicilline. En cas de doute, nous les admettons à l'hôpital, du moins pour observation.

D^re^ Romanowski : Permettez-moi un dernier commentaire, à savoir que je suis préoccupée par l'état de santé de son premier enfant. Elle a un bébé de huit mois qui est hospitalisé en raison de symptômes compatibles avec la syphilis congénitale et de symptômes qui soulèvent également dans mon esprit la possibilité d'une infection à VIH. D'abord, je recommanderais une sérologie du VIH à la patiente et à son mari également, puis je rencontrerais la personne qui soigne le premier enfant ou l'évalue.

D^re^ Singh : Comme nous l'avons mentionné à propos du stade de la syphilis maternelle, la sérologie était non réactive en décembre 2006, et était devenue réactive à la dilution 1:256, quatre mois plus tard, avec la présence des condylomes plats. Nous considérerions maintenant qu'elle a une syphilis secondaire alors qu'elle aurait été considérée comme ayant la syphilis latente précoce si un examen physique n'avait pas été fait. Le Dr Gonik avait

mentionné certaines des recommandations concernant la prise en charge des femmes enceintes selon l'âge gestationnel. Il semble effectivement qu'après 20 semaines de grossesse, les femmes sont plus à risque non seulement de transmettre la syphilis par voie intra-utérine, mais elles également, en présence d'anomalies fœtales, d'accoucher prématurément en raison de la réaction de Jarisch-Herxheimer, qui est un phénomène immunologique associé au traitement lui-même. Nous recommanderions donc à ce stade une échographie périnatale détaillée et, étant donné que chez une patiente, le travail a effectivement été déclenché le jour même du traitement, nous essayons d'admettre le plus grand nombre possible de femmes enceintes depuis plus de 20 semaines pour observation durant environ 24 heures après la première dose. Comme on l'a recommandé maintes fois, il faut impérativement effectuer un test de dépistage du VIH dans ces cas, et en fait, je dis au personnel de clinique qu'en présence d'un diagnostic de syphilis, le test de dépistage du VIH n'est pas vraiment facultatif à ce stade. Il est absolument nécessaire étant donné qu'il aura une incidence sur le traitement et le suivi, et, comme on l'a mentionné également, il faudra effectuer un dépistage d'autres infections transmissibles sexuellement, notamment la chlamydiose et la gonorrhée.

Nous avons fait une échographie périnatale chez cette femme et n'avons observé aucune anomalie fœtale. Dans de tels cas, nous administrons aux patientes une première dose de 2,4 millions d'unités de pénicilline-G benzathine à action prolongée en milieu hospitalier avec surveillance du fœtus durant les 24 premières heures et une deuxième dose de Bicillin L-A^{MD} une semaine plus tard en consultation externe. Je vais expliquer un peu plus en détail dans quelques minutes pourquoi nous administrons la deuxième

dose, mais je voudrais d'abord laisser Joan (la D^re^ Robinson) nous parler brièvement des conséquences de la syphilis congénitale.

D^re^ Robinson : Merci Ameeta. Comme on l'a mentionné précédemment, le risque de transmission varie selon le stade de la syphilis maternelle, et selon que la mère est traitée et le moment où elle l'est. Des cas de transmission ont été signalés après seulement neuf semaines de grossesse, et le risque est certainement beaucoup plus élevé après 20 semaines qu'avant. Bien sûr, la mortinaissance est une issue relativement courante, et nous avons vu plusieurs cas de mortinaissance en Alberta manifestement attribuables à une syphilis non traitée. Les nourrissons ayant une syphilis congénitale peuvent être tout à fait asymptomatiques ou présenter une atteinte de plusieurs organes.

D^re^ Singh : Selon nos recommandations actuelles concernant la prise en charge des femmes enceintes, qui, je crois, sont conformes aux lignes directrices aux États-Unis, les femmes enceintes de moins de 20 semaines doivent recevoir une ou deux doses. Les *Lignes directrices canadiennes* recommandent une ou deux doses. **[Remarque : Dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement,* le traitement recommandé pour toutes les femmes enceintes atteintes d'une infection primaire, secondaire ou latente précoce, peu importe l'âge de la grossesse, est de 1 ou 2 doses de pénicilline G benzathine].** Le traitement devrait être offert selon le stade de la syphilis au moment du diagnostic, et il est aussi recommandé de procéder au suivi sérologique habituel en plus de la sérologie prévue au moment de l'accouchement, soit essentiellement la vérification du titre au RPR. Chez les femmes qui sont traitées avec succès et qui ne sont pas à risque élevé de réinfection, le

risque de transmission au nourrisson est relativement faible; cependant, nous recommanderions au moins une évaluation clinique du nourrisson à la naissance. Y a-t-il d'autres commentaires à ce sujet?

Dr Gonik : La question de l'échographie est pertinente; elle facilite la discussion avec la patiente concernant le pronostic lié au risque, qu'il y ait ou non des signes de transmission de la maladie au fœtus, bien qu'une échographie ordinaire n'élimine pas cette possibilité. Cela ne change pas, du moins dans mon esprit, notre approche de l'intervention thérapeutique. La question de savoir s'il faut administrer une ou deux doses est très controversée. Les lignes directrices actuelles des CDC recommandent toujours l'administration d'une seule dose de 2,4 millions d'unités de pénicilline benzathine, sous réserve de la mise en garde, quels que soient l'âge gestationnel et les résultats de l'échographie. Je crois qu'un astérisque indique que des experts recommandent une deuxième dose. […]. C'est un problème parce que les données existantes, relativement peu nombreuses d'ailleurs, n'appuient pas, du moins actuellement, l'administration d'une deuxième dose, qui n'améliorerait pas l'efficacité ni l'issue fœtale. Cela dit, des experts de partout dans le monde préconisent fortement l'administration d'une deuxième dose.

D^re^ Singh : Merci. Je commenterai plus en détail la question du traitement dans quelques minutes, j'aimerais souligner que les *Lignes directrices canadiennes* font actuellement l'objet d'une révision visant à ajouter des recommandations plus étoffées concernant la prise en charge des femmes enceintes présentant une syphilis. Une échographie périnatale détaillée sera recommandée dans le cas des femmes enceintes de plus de 20 semaines, si cette mesure est

possible. Il y a une grande différence entre l'échographie détaillée et l'échographie obstétricale de routine, qui est beaucoup plus facilement disponible, bien sûr. À titre d'exemple, nous avons vu un cas ces derniers mois où l'échographie obstétricale de routine montrait une légère anasarque fœto-placentaire, alors qu'une échographie périnatale détaillée a révélé un grand nombre d'anomalies fœtales, notamment une cardiomégalie, une ascite et des changements au Doppler évoquant une anémie sévère. Cet examen pouvait donc entraîner un changement dans la prise en charge de ce cas. Comme nous l'avons déjà mentionné, le traitement peut induire la réaction de Jarisch-Herxheimer, en particulier en présence d'anomalies fœtales. Il peut déclencher le travail prématurément et, dans les circonstances, nous envisagerions sérieusement l'hospitalisation avec suivi fœtal et traitement. Tout récemment, nous avons décidé de traiter une femme enceinte dont le fœtus présentait plusieurs anomalies en lui administrant de la pénicilline par voie intraveineuse à la lumière d'un certain nombre de rapports de cas publiés laissant croire que cette intervention donne de meilleurs résultats. Je dois cependant admettre qu'il n'existe pas de données concluantes à cet égard et, en fait, un article fait état d'un cas où toutes les anomalies fœtales ont aussi été corrigées après l'administration d'une seule dose de pénicilline benzathine. Quoi qu'il en soit, il faut faire une évaluation approfondie du nouveau-né à la naissance dans ce genre de situation, suivie ou non d'un traitement selon le moment où la mère a été traitée, en particulier si le traitement a été administré au cours des quatre dernières semaines de la grossesse.

Dans les *Lignées directrices canadiennes*, qui sont très semblables à celles des États-Unis, on recommande d'administrer

aux femmes enceintes présentant une syphilis primaire, une syphilis secondaire ou une syphilis latente précoce, donc au cours de la première année de l'infection, une ou deux doses, et le niveau de preuve pour deux doses correspond à C-III. On y indique aussi clairement qu'il n'y a pas de solution de rechange satisfaisante à l'utilisation de la pénicilline. Et si nous soupçonnons une allergie sévère, nous désensibilisons généralement la personne, puis nous la traitons au moyen de la pénicilline benzathine. Pourquoi alors recommander deux doses? Comme le Dr Gonik l'a indiqué, en présence d'un diagnostic de syphilis secondaire durant les derniers mois de la grossesse et en dépit de l'administration du traitement à la pénicilline recommandé, jusqu'à 14 pour cent des femmes accoucheront d'un enfant mort-né ou d'un enfant présentant des signes cliniques de syphilis congénitale. Compte tenu de la difficulté de déterminer avec exactitude le stade de la syphilis précoce, certains experts recommandent d'administrer aux femmes enceintes présentant une syphilis primaire, une syphilis secondaire ou une syphilis latente précoce deux doses de 2,4 millions d'unités de pénicilline-G benzathine à une semaine d'intervalle; on ignore toutefois dans quelle mesure ce traitement permet de prévenir la syphilis fœtale. C'est ce que nous faisons en Alberta, mais ce, en l'absence de preuves importantes à l'appui. J'inviterais Joan à nous parler du nouveau-né en question (âgé de 26 semaines).

D[re] Robinson : Vous voyez ici les résultats des investigations qui ont été faites dans le cas de ce nouveau-né. Ce bébé n'a été traité que durant quatre jours, et je dois dire que je lui aurais administré de la pénicilline durant 10 jours complets, parce que le LCR était anormal. Même si nous n'avons aucune preuve de syphilis

congénitale, j'aurais certainement joué la carte de la prudence et l'aurais traité.

D^re^ Singh : Le nouveau-né était bien cliniquement, son hémoglobine était normale, mais, comme vous pouvez le voir, il présentait trois anomalies du LCR. Fait intéressant, en parcourant son dossier, nous avons constaté que son traitement a été interrompu après quatre jours et, malheureusement, qu'il a été perdu de vue. Êtes-vous d'accord également, Drs Romanowski et Gonik, qu'idéalement, ce bébé aurait dû être traité durant 10 jours?

D^re^ Robinson : Il s'agit de décisions difficiles, et la Société canadienne de pédiatrie a récemment élaboré des lignes directrices concernant les interventions appropriées dans différents contextes et scénarios; elles sont disponibles sur le site Web de la Société canadienne de pédiatrie.

D^re^ Singh : Nous sommes d'accord qu'il aurait fallu administrer à ce nourrisson de la pénicilline par voie intraveineuse durant 10 jours complets, et je ne m'étendrai pas davantage sur ce sujet, faute de temps; je me contenterai de répéter ce que le Dr Gonik a dit, à savoir qu'actuellement au Canada, les critères de surveillance des cas confirmés de syphilis congénitale comprennent, en plus de résultats de laboratoire indiquant l'infection, des données de laboratoire clinique et des données radiographiques confirmant la syphilis congénitale clinique. Les cas probables ne sont donc pas pris en compte actuellement selon nos critères de surveillance. Joan, voulez-vous parler des données de laboratoire clinique et des données radiographiques auxquelles il faut s'attarder au cours des premiers mois de la vie.

D^re^ Singh : Il s'agirait d'un rash, d'une anémie et d'une ostéochondrite des os longs. Je voudrais revenir sur la situation de ce bébé. Je sais que tous veulent savoir ce qui lui est arrivé.

D^re^ Robinson : J'avais vu ce bébé à l'âge de trois mois pour une hépatosplénomégalie, et l'oncologue croyait qu'il avait une LMMJ. Ce diagnostic me semblait tout à fait plausible. Une sérologie de dépistage de la syphilis a été demandée, mais le commis de l'unité a coché la mauvaise case sur la demande, de sorte que la sérologie n'a jamais été faite, et aucun suivi n'a été fait, non plus, ce qui est ma faute. Quoi qu'il en soit, à l'âge de huit mois, lorsque cette histoire d'horreur a été mise au jour, l'enfant se portait bien depuis trois mois, mais, évidemment, il présentait encore une hépatosplénomégalie; les autres analyses indiquées sur la diapo ont été faites, et elles ont confirmé clairement la syphilis congénitale. Heureusement, il n'y avait aucun signe d'atteinte du SNC; on a administré au bébé de la pénicilline par voie intraveineuse durant 10 jours et, autant que je sache, le bébé se porte bien.

D^re^ Romanowski : J'aimerais revenir sur ce cas. Cet enfant de huit mois a une maladie congénitale; on peut présumer que la mère avait une syphilis primaire non diagnostiquée lors de sa grossesse, durant son dernier trimestre.

D^re^ Singh : Je crois qu'elle a acquis la syphilis durant son dernier trimestre. Elle a rencontré son nouveau partenaire deux mois avant d'accoucher. Je ne vous ai pas donné l'information sur son partenaire sexuel, mais des analyses sérologiques ont été faites dans son cas, et ses résultats étaient les suivants : RPR réactif à la dilution 1:8, TP-PA réactif et FTA-ABS réactif. Quant au stade de

la syphilis, on a conclu à une syphilis latente précoce parce qu'il ne présentait aucun signe ni symptôme, et on l'a traité au moyen de pénicilline benzathine. Il a obtenu des résultats négatifs aux tests de dépistage du VIH, de la gonorrhée et de la chlamydiose.
[…]

Segment 7 – 0:00:00 to 0:19:42

Cas n° 4

D^{re} Singh : J'ai reçu cette autre patiente, une Métisse âgée de 26 ans, qui, elle aussi, se prostitue et consomme de l'alcool et du crack. Un autre dépistage prénatal après 10 semaines de grossesse environ révèle un EIA positif pour la syphilis, un RPR réactif à la dilution 1:32 et un INNO-LIA^{MC} positif pour la syphilis. Elle n'a pas d'antécédents de syphilis, mais mentionne qu'elle a eu des ulcérations génitales en avril 2008, soit un mois auparavant. Il s'agit d'un cas réel, soit dit en passant, ce qui explique tous les détails qui vous sont fournis ici.

La patiente reçoit deux doses de Bicillin^{MD} les 20 et 27 mai 2008, et, en juillet, son RPR est positif à la dilution 1:64. Rappelez-vous qu'il était positif à la dilution 1:32 en mai, il est positif à la dilution 1:64 en juillet. Elle est manifestement enceinte à ce moment-là et, en août, son RPR est encore positif à la dilution 1:64, ce qui évoque une réinfection, et elle est traitée de nouveau au moyen de deux autres doses de Bicillin^{MD} le 26 août et le 2 septembre. Je tenais à vous présenter ce cas parce qu'il fait vraiment ressortir la difficulté de comprendre ce qui se passe lorsqu'on n'a pas suffisamment de temps pour effectuer un suivi. Nous souhaiterions voir le titre évoluer dans la bonne direction, soit à la baisse, alors même si le changement n'est que d'une

seule dilution, le titre évolue dans la mauvaise direction et je suis d'accord avec la décision de traiter la patiente de nouveau à ce point. En décembre 2008, elle accouche d'un enfant mort-né après plus de 39 semaines de grossesse, et l'analyse histologique du placenta montre une légère chorionite; étant donné qu'elle refuse malheureusement l'autopsie, nous ne savons pas si le bébé avait la syphilis congénitale ou non. Nous sommes maintenant en mars 2009, son RPR est encore positif à la dilution 1:32. À votre avis, que se passe-t-il et quelles devraient être les prochaines étapes?

D^re^ Romanowski : Je pose comme hypothèse que vous savez qu'elle est séronégative pour le VIH à ce point.

D^re^ Singh : Oui, elle est séronégative pour le VIH à ce point.

D^re^ Romanowski : C'est complexe. Le RPR réactif pourrait être associé en partie à sa consommation de drogues illicites. Elle ne répond peut-être pas au traitement depuis le tout début. Je l'aurais peut-être traitée en août au moyen de trois doses de pénicilline benzathine au lieu de deux à ce stade et j'aurais probablement examiné la question de savoir si une ponction lombaire était indiquée, mais comme nous le savons, ces personnes sont parfois très réticentes à l'idée de subir cette intervention. À ce point, je recommanderais fortement la ponction lombaire afin de vérifier s'il y a des anomalies, ce qui nous permettrait de déterminer le traitement antimicrobien nécessaire au besoin.

Dr Gonik : Il s'agit d'un cas où il faut faire plus d'analyses, y compris une PL.

D^re^ Singh : Je suis contente que vous soyez d'accord, car je dois vous dire que lorsque j'ai appris cela, j'étais découragée, car le personnel de la clinique m'a informée qu'il serait impossible de la retrouver pour lui faire subir une PL; heureusement, nous avons une excellente équipe mobile dans notre ville. Nous lui avons fixé un rendez-vous pour une PL, elle s'est présentée pour l'intervention, la PL a été faite, et j'ai été informée par téléavertisseur que ses résultats étaient anormaux et que la numération des leucocytes dans le LCR était de 24, dont 98 pour cent de lymphocytes. Et, bien sûr, il faut attendre environ 10 jours pour obtenir les résultats du VDRL dans nos laboratoires, alors compte tenu de la numération des leucocytes seulement, même si les autres paramètres étaient normaux, j'ai réussi à la faire admettre à l'hôpital, où, contre toute attente, elle est restée 10 jours et a reçu un traitement à la pénicilline par voie intraveineuse. Comme vous le verrez, le VDRL était réactif à la première dilution et c'était certainement le cas ici. J'aimerais revoir brièvement les critères incitant à réaliser une ponction lombaire chez les patients présentant une syphilis : certainement la présence de symptômes ou de signes neurologiques ou ophtalmiques, une syphilis congénitale, une réponse sérologique insuffisante à un traitement antérieur, une syphilis tertiaire, une infection à VIH accompagnée de signes ou de symptômes neurologiques, et, selon les recommandations ou les lignes directrices consultées, une syphilis latente tardive, un titre au RPR supérieur à 1:32 et une numération des lymphocytes CD4 inférieure à 350. Certains experts la recommandent chez tout patient infecté par le VIH. Je dois souligner que plus je traite la syphilis, plus mon seuil pour la réalisation d'une PL est faible dans le cas des patients infectés par le VIH, et si un examen du LCR doit être effectué, celui-ci devrait comprendre la numération cellulaire et la formule leucocytaire

différentielle, le dosage des protéines et du glucose, le VDRL et le FTA-ABS. Comme la D^re^ Romanowski, je crois, l'a indiqué, le VDRL est très peu sensible, mais s'il est réactif, il évoque une neurosyphilis. Cependant, le FTA est souvent positif et ce n'est que s'il est négatif qu'il permet d'exclure un diagnostic de neurosyphilis.

Revenons à notre cas : quel est le stade de sa syphilis et quel devrait être son suivi à ce stade?

D^re^ Romanowski : Il faudrait effectuer le même suivi sérologique que dans un cas de syphilis infectieuse. Un problème se pose en l'occurrence, je suis convaincue qu'elle est atteinte de neurosyphilis; il conviendrait tout à fait de réaliser une nouvelle ponction lombaire six mois plus tard si la patiente est d'accord.

D^re^ Singh : En fait, elle en était au stade de neurosyphilis asymptomatique, asymptomatique évidemment parce qu'elle ne présentait aucun signe ni symptôme de syphilis, et les RPR de suivi sont ceux recommandés dans les lignes directrices : après un, trois, six et douze mois. **[Remarque : cette patiente fait l'objet d'un suivi sérologique à titre de cas de syphilis infectieuse (primaire, secondaire ou latente précoce); par conséquent, le calendrier des suivis ne correspond pas à celui recommandé pour la neurosyphilis dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, qui prévoit des tests sérologiques à 6, 12 et 24 mois.]** Une petite parenthèse au sujet du suivi après un mois. Il s'agit d'une recommandation moins courante, et nous avons décidé de faire systématiquement un suivi après un mois dans le contexte de l'éclosion, notre objectif étant de surveiller étroitement toute augmentation ultérieure des titres

au RPR, en particulier chez les personnes à risque élevé de réinfection. Il faudrait idéalement effectuer une ponction lombaire de suivi tous les six mois pour vérifier les paramètres du LCR jusqu'à ce que le nombre de leucolytes redevienne normal et que le VDRL redevienne non réactif. Je termine sur ce point, à moins qu'il y ait d'autres questions. Avant de terminer, je voudrais souligner le travail remarquable des services provinciaux de lutte contre les MTS, du personnel de notre clinique de traitement des MTS d'Edmonton et du personnel de notre laboratoire provincial de santé publique. Par ailleurs, j'aimerais souligner que je n'ai pas indiqué les liens vers les lignes directrices des États-Unis, mais vous y aurez accès facilement en consultant le site Web des CDC. Les *Lignes directrices canadiennes* sont également disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada, et les nouvelles recommandations concernant la syphilis congénitale sont disponibles sur le site Web de la Société canadienne de pédiatrie.

Je vous remercie beaucoup de votre participation; n'hésitez pas à poser des questions, si vous en avez.

5e membre de l'auditoire : Dans le 4e cas, on aurait pu avoir recours à la PCR sur le placenta pour confirmer le diagnostic; nous ne savons pas pour quelle raison on a utilisé le RPR.

Dre Singh : Malheureusement, lorsque nous avons constaté la mort intra-utérine, il était trop tard, mais oui, vous avez tout à fait raison et, en fait, notre laboratoire valide actuellement un test PCR, et si nous avions su cela au moment de l'accouchement, nous aurions certainement utilisé cette procédure. Nous avons utilisé la PCR dans des cas semblables de mortinaissance ou de

mort intra-utérine, et nous avons observé un certain nombre de résultats positifs.

5e membre de l'auditoire : En C.-B., nous avons une certaine expérience de ce genre de cas, à deux occasions au moins, la PCR sur le placenta a été d'une grande utilité.

Dre Singh : En fait, si nous avions su, nous aurions pu analyser un échantillon du sang de cordon par PCR, mais nous n'étions pas au courant au moment de l'accouchement.

4e membre de l'auditoire : Selon vous en tant que groupe d'experts, dans quelle mesure la séroconversion au RPR est-elle fiable lorsqu'il s'agit d'une réinfection, ou vice-versa? À quelle fréquence passe-t-on à côté d'une infection surajoutée lorsqu'on utilise le RPR?

Dre Singh : Si j'ai bien compris, vous demandez à quelle fréquence nous passons à côté d'un cas de réinfection simplement en utilisant le RPR?

4e membre de l'auditoire : Il existe très peu d'articles publiés à ce sujet. On y indique qu'on peut obtenir cette information par le RPR, mais il n'existe pas beaucoup de données à l'appui. À mon avis, ce n'est pas très courant.

Dre Singh : Nous avons certainement vu des augmentations de titres au RPR. À mon avis, cependant, le problème réside en partie dans le long délai qui s'écoule avant la réponse sérologique, et souvent, avec les femmes enceintes, les gens ne sont pas prêts à attendre plusieurs semaines pour observer la tendance de la réponse sérologique.

D^re^ Romanowski : Il y a certainement des cas de réinfection où l'on n'observe pas de changements dans les titres, mais, d'après mon expérience, ces cas sont rares.

D^re^ Singh : Souvent, les personnes ne sont pas prêtes à attendre le temps nécessaire à la réponse sérologique, et c'est pourquoi nous préconisons le traitement immédiat, sans attendre une augmentation du titre au RPR, dans le cas des personnes qui sont à risque élevé d'infection et qui ont des lésions évoquant une réinfection.

6e membre de l'auditoire : J'aurais un commentaire concernant l'allégation selon laquelle le risque de transmission dans les cas de syphilis latente tardive est de 10 pour cent chez les femmes enceintes. Ici, en Ontario, nous privilégions le dépistage non tréponémique, que nous avons délaissé au profit du dépistage tréponémique, de sorte que nous avons détecté un grand nombre de cas de syphilis latente qui n'avaient jamais été traités. Les recommandations sont très prudentes et ne sont pas compatibles avec notre pratique passée, et je crois qu'en examinant rétrospectivement les cas dont le RPR donnait un résultat négatif et qui ont obtenu un résultat positif à l'EIA, qui, croyions-nous, n'étaient pas des cas de syphilis endémique, nous pourrions obtenir une estimation plus exacte des risques. À votre avis, les recommandations sont-elles un peu trop prudentes?

D^re^ Singh : Excellent point. Les études historiques indiquent que le risque de transmission de la syphilis chez les femmes ayant une syphilis latente tardive est d'environ 10 pour cent, mais, personnellement, je ne crois pas que ce soit le cas en cette ère des antibiotiques. Nous avons un registre des cas de syphilis en Alberta depuis les

années 1930 et, à ma connaissance, au cours des 30 dernières années, nous n'avons vu aucun cas antérieur au passage à l'EIA. Je suis consciente que la prévalence est faible chez nous. Le problème, cependant, comme nous l'avons vu, est que les études historiques indiquent que le risque qu'une syphilis latente tardive évolue vers une syphilis tertiaire varie entre 15 et 40 pour cent. Mais, comme je l'ai mentionné, c'était le cas avant l'ère des antibiotiques. Je crois que le risque est beaucoup plus faible maintenant, et il n'existe aucun facteur que nous pourrions utiliser pour prédire qui développera des complications tertiaires et qui ne le fera pas. Comme l'a mentionné la D^re^ Romanowski précédemment, dans le cas de cette femme qui avait vraisemblablement une syphilis latente tardive, il s'agissait peut-être de la traiter surtout pour l'empêcher de développer une syphilis latente tardive et pour réduire encore davantage le risque extrêmement faible de transmission au nourrisson.

6e membre de l'auditoire : À votre avis, y a-t-il une autorité provinciale ou nationale qui pourrait mieux répondre à cette question par suite du changement des techniques de laboratoire, et examiner rétrospectivement les cas ayant obtenu un résultat négatif au test non tréponémique, et qui ont maintenant un résultat positif, et vérifier la possibilité d'extraire les données sur le développement de leurs enfants?

D^re^ Singh : L'un de nos résidents en obstétrique, qui participe à cette réunion, a effectivement examiné les données pour plusieurs années, et il n'a constaté aucun cas de transmission chez les femmes qui avaient une syphilis latente tardive. Mais il est important de garder à l'esprit que lorsque nous posons un diagnostic de syphilis latente tardive, nous traitons ces cas systématiquement. Nous ne les laissons jamais sans traitement. À mon avis, il ne serait pas

acceptable, sur le plan éthique, de laisser ces femmes sans traitement.

6e membre de l'auditoire : Dans une perspective sociologique, la situation peut être très difficile pour les patientes qui voient tout le monde s'énerver tout à coup alors qu'aucun problème ne s'est posé durant leurs grossesses précédentes. Voilà l'aspect le plus difficile.

7e membre de l'auditoire : Dans la plupart des régions, les gériatres demandent souvent un VDRL ou un RPR chez les patients âgés; ils observent donc des cas de syphilis très tardive, contractée plusieurs décennies auparavant. Dans des cas qui n'ont peut-être jamais été traités et certains cas qui m'ont été adressés, les patients n'ont jamais été traités pour la syphilis, et nous n'avons pas de données d'analyses antérieures; elles remontent à trop loin. Nous avons donc décidé de traiter ces patients, mais leurs titres au RPR sont très faibles, peut-être de 1:1 ou 1:2. Quel est votre avis quant au traitement d'un homme ou d'une femme de 75 ans chez qui on a découvert une syphilis accidentellement?

Dre Singh : C'est le même problème. En l'absence de prédicteurs permettant de déterminer les cas qui évolueront vers une syphilis tertiaire et ceux qui ne le feront pas, nous avons pour pratique en Alberta de traiter systématiquement ces personnes et de faire une ponction lombaire avant le traitement si elles présentent des signes ou des symptômes neurologiques.

8e membre de l'auditoire : Pour faire suite à ce que le Dr *(inaudible)* a soulevé concernant les cas latents chez les femmes enceintes, il n'y a pas beaucoup de données sur la transmission de la maladie à ce jour. Que feriez-vous dans le cas d'une femme enceinte qui a une syphilis latente tardive mais qui est allergique à la pénicilline?

Choisiriez-vous de la désensibiliser ou d'attendre de voir comment les choses évoluent?

D^re^ Singh : Honnêtement, j'aurais tendance à la désensibiliser. Nous avons désensibilisé un certain nombre de femmes à ce jour et les avons traitées avec succès au moyen de pénicilline sans que des problèmes se posent. En fait, après avoir procédé à la première désensibilisation et administré la première dose, il n'est pas nécessaire de désensibiliser la personne de nouveau pour administrer les deuxième et troisième doses. Cette procédure est donc très sûre, bien tolérée et, heureusement, très facile à faire dans notre ville.

Dr Gonik : *(inaudible)* : [Commentaire fait concernant l'administration d'un traitement oral en consultation externe]

D^re^ Singh : Le problème, c'est que nous ne pouvons pas administrer de la doxycycline aux femmes enceintes.

Dr Gonik : Je parle de désensibilisation.

D^re^ Singh : Nous avons pour politique de les recevoir à notre clinique externe d'IV, en partant du principe qu'en cas de réaction sévère, une équipe hospitalière pourra intervenir.

D^re^ Gonik : La désensibilisation est-elle faite par voie orale?

D^re^ Singh : Oui, nous utilisons un protocole de désensibilisation orale.

Dr Gonik : Précisons d'abord que la plupart des patients soi-disant allergiques à la pénicilline ne le sont pas en réalité.

Heureusement, lorsque nous examinons leurs antécédents, nous constatons que dans la majorité des cas, ils ne le sont pas.

D^re^ Singh : Parfois, honnêtement, j'essaie tout de même si la réaction était très légère.

Dr Gonik : Je suis convaincu que vous exercez une surveillance en milieu hospitalier ou une surveillance plus étroite pour ces patientes, par pure précaution.

D^re^ Singh : En effet, elles restent plus longtemps.

Dr Gonik : Le processus de désensibilisation est relativement simple, et opter pour le traitement est la chose la plus sensée.

9e membre de l'auditoire : Vous arrive-t-il d'observer une discordance entre deux tests tréponémiques différents, par exemple un test donne un résultat positif et l'autre, un résultat négatif; comment traitez-vous ces cas?

D^re^ Singh : Nous avons vu quelques cas semblables, quoiqu'ils soient rares. Par exemple, nous avons refait des analyses dans des cas où les différents résultats d'un même patient ne concordaient pas à une occasion donnée ou au cours d'une certaine période. Le personnel très dévoué de notre laboratoire a récupéré les échantillons et refait les analyses; tous ces sérums sont stockés, heureusement. Donc, si les résultats ne concordent pas, nous reprenons les tests, examinons la situation globalement et revoyons le scénario, mais cela peut se révéler très difficile.

Je suis convaincue que vous êtes tous prêts à partir, et je ne sais trop si une séance de clôture est prévue. Je vous remercie beaucoup de votre participation, je crois que nous allons passer à la séance de clôture.