

Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour l'acte de suivi thérapeutique des patients infectés par *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) Argumentaire



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Cet argumentaire a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en mars 2017.

© Haute Autorité de santé mars 2017

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AC : Anticorps

BASHH : *British Association for Sexual Health and HIV*

CDC : *Centre for Disease Control and Prevention*

CMIA : *Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmunoAssay*

CNR : Centre national de référence

CNQ : Centre national de qualité

CTSA : Centre de transfusion sanguine des armées

EFS : Établissement français du sang

EIA : *Enzyme ImmunoAssay*

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

Ig : Immunoglobulines

IST : Infection sexuellement transmissible

IUSTI : *International Union Against Sexually Transmitted Infections*

LBM : Laboratoire de biologie médicale

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

OMS : Organisation mondiale de la santé

RPR : *Rapid Plasma Reagin*

TNT : Test non téponémique

TPHA : *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*

TPPA : *Treponema Pallidum Particle Agglutination Test*

TT : Test tréponémique

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

VDRL : *Veneral Disease Research Laboratory*

WB : *Western blot*

(*) Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ce texte. Il est également consultable sur le site www.has-sante.fr rubrique *Évaluation & recommandation*.

RÉSUMÉ

Objectifs – L'objectif de ce travail est de répondre à une saisine la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) adressée en juin 2014, en vue d'inscrire à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) un acte de suivi thérapeutique de la syphilis.

Suite à cette même saisine, une évaluation traitant des actes de dépistage et de diagnostic a été publiée en mai 2015.

La CNAMTS propose d'inscrire un acte de suivi thérapeutique fondé sur un test non tréponémique (TNT) quantitatif, devant être réalisé à 3, 6 et 12 mois après le début du traitement pour une syphilis précoce (et de manière plus fréquente chez les patients infectés par le VIH et les femmes enceintes), et à 6, 12 et 24 mois pour une syphilis tardive. La demande précise d'une part qu'une négativation, sinon une diminution par quatre du titre, confirme une guérison et d'autre part, qu'une augmentation par quatre du titre permet de poser le diagnostic d'une recontamination.

Méthode – La méthode d'évaluation a consisté à analyser de manière critique la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique) identifiée par une recherche documentaire systématique sur la période 2007-2017, et à prendre en compte la position du Centre national de référence de la syphilis, par la retranscription de ses préconisations publiées sur son site internet.

Cinq recommandations de bonne pratique et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés dans le cadre du présent rapport.

Leurs auteurs soulignent la rareté de données de bonne qualité disponibles. Leurs préconisations s'appuient sur des données de faible niveau de preuve ou sur des opinions d'experts ; celles quant à la conduite à tenir pour le suivi thérapeutique ne sont jamais gradées.

Conclusion – Les six documents analysés préconisent un suivi par un dosage quantitatif de TNT du traitement d'une syphilis précoce. Le suivi d'une syphilis tardive doit également être réalisé par le dosage quantitatif des TNT selon cinq des six documents. Ces conclusions sont donc très majoritairement en accord avec la proposition de modification proposée par la CNAMTS.

Trois des six documents précisent les fréquences de suivi thérapeutique. Ces fréquences sont hétérogènes entre elles. Il est à noter que la fréquence de suivi proposé par la CNAMTS se rapproche très sensiblement de celle proposée par l'une de ces trois recommandations.

Un suivi particulier de traitement de la femme enceinte et des patients VIH positifs est précisé dans trois des six documents. Il existe une relative convergence entre ces trois documents et la demande quant à la mise en place d'un suivi plus rapproché dans ces deux populations.

Enfin, il existe une convergence entre les six documents analysés et la demande, au sujet des seuils de TNT permettant de conclure au succès, à l'échec ou à une nouvelle contamination (variation minimale d'un facteur quatre).

Il est à noter que la proposition de la CNAMTS correspond en tout point à la position actuelle du CNR syphilis en ce qui concerne le suivi de la syphilis précoce, de la fréquence de suivi et des modalités de suivi des femmes enceintes et des patients VIH positifs. En revanche, le CNR ne fait pas mention des modalités de suivi des syphilis tardives.

Au total, au vue des données ainsi analysées, la HAS donne un avis favorable à la proposition de la CNAMTS d'inscription sur la NABM de cet acte de suivi du traitement de la syphilis.

I. - INTRODUCTION

En juin 2014, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) avait adressé une demande à la HAS en vue de modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les actes liés à la syphilis.

Cette demande de modification portait sur deux volets distincts :

- un volet principal concernant les actes de dépistage et de diagnostic, actes qui devaient être modifiés car les actes présents sur la NABM ne convenaient pas à la pratique actuelle ;
- un volet mineur consistant à inscrire un acte de suivi du traitement, non présent sur la NABM.

Ces propositions de modifications sont issues d'une collaboration entre la CNAMTS et le Centre national de référence (CNR) syphilis.

La HAS a publié en mai 2015 un rapport d'évaluation (1) traitant du volet principal de la demande concernant les actes de dépistage et de diagnostic.

Lors de la dernière réunion de la Commission de hiérarchisation des actes et prestations de biologie médicale (CHAB) en janvier 2017, la modification du chapitre syphilis de la NABM a été abordée.

Dans ce contexte d'examen par la CHAB des actes liés à la syphilis, il apparaît donc opportun que la HAS évalue maintenant le deuxième volet de la demande, consistant à proposer l'inscription d'un acte du suivi du traitement.

II. - CONTEXTE

A) Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, des études épidémiologiques, des supports de cours, et des recommandations de bonne pratique.

B) Généralité

La syphilis est une infection systémique bactérienne sexuellement transmissible due à *Treponema pallidum* (bactérie spirochète) ; la maladie peut être acquise ou congénitale.

L'histoire naturelle de la maladie s'étend sur plusieurs années et fait se succéder des phases bien distinctes : incubation, phases primaire (présence d'un chancre), secondaire (présence de lésions cutanéomuqueuses, localisées ou diffuses) et tertiaire (dominées par des complications neurologiques, oculaires et cardiovasculaires), entrecoupées de phases de latence. Toutes les phases ne sont pas d'expression obligatoire : c'est le cas des phases secondaire et tertiaire. Leur durée et leur expression clinique sont très variables d'un individu à l'autre, faisant de la syphilis une maladie difficile à diagnostiquer (2, 3).

Il est à noter qu'une autre classification existe, distinguant les syphilis précoces (phases primaire, secondaire et syphilis latente précoce), c'est-à-dire évoluant depuis moins d'un an (Grande-Bretagne et France) et moins de deux ans (États-Unis), des syphilis tardives (syphilis latente de plus d'un an et phase tertiaire), au cours desquelles le risque neurologique est plus important. Cette classification permet de mieux standardiser le traitement, qui repose alors moins sur la clinique.

Suite à une première infection traitée, le patient peut être de nouveau contaminé et entrer dans un nouveau cycle de la maladie car il n'existe pas d'immunité acquise durable (2, 3).

En France, il a été constaté une augmentation récente du nombre de cas de syphilis depuis le début des années 2000 (2). La transmission se fait essentiellement par contact sexuel avec des lésions muqueuses ou cutanées excoriées. Tous les types de rapports sexuels non protégés sont contaminants, notamment les rapports bucco-génitaux. La période de contagiosité correspond à la première année (voire aux deux premières années) d'évolution de la maladie, du fait de la présence possible de lésions primaires et de lésions secondaires (2).

La maladie est accessible, jusqu'en phase latente, à des traitements simples, efficaces et correctement tolérés. Le principal traitement reste la pénicilline G, utilisée sous une forme retard en injection par voie intramusculaire (Benzathine benzylpénicilline). Des alternatives thérapeutiques et des possibilités de désensibilisation existent en cas d'allergie (2).

En l'absence de traitement, des complications peuvent survenir :

- pour l'individu porteur de la maladie, la syphilis peut se compliquer de manifestations viscérales graves à la phase secondaire, notamment neuro-méningées. Des complications graves peuvent également survenir en phase tertiaire (manifestations neurologiques et cardiovasculaires) (2) ;
- lorsque la maladie survient chez la femme enceinte, les complications pour le fœtus et l'enfant à naître sont fréquentes et extrêmement sévères. Le risque de transmission est d'environ 70 % en cas de syphilis précoce et de 10 % en cas de syphilis tardive (2).

Ainsi, il est important pour éviter ces complications de s'assurer du succès thérapeutique du traitement.

C) Dépistage et diagnostic de la syphilis

1) Le dépistage

La maladie présente des caractéristiques cliniques propres à rendre son dépistage pertinent. La syphilis étant contagieuse, le dépistage est susceptible de présenter un intérêt collectif via le contrôle de l'épidémie. Le dépistage et le traitement de patients atteints de syphilis à des phases de contagiosité évitent la survenue de nouveaux cas chez les partenaires sexuels de ces patients et protègent ainsi cette population.

En France, dans son rapport d'évaluation de ce dépistage de 2007, la HAS recommandait (2) :

► Le dépistage de la syphilis acquise

- chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise (recommandation fondée sur des données épidémiologiques françaises) ;
- par prudence quant au risque d'expansion de l'épidémie et sur avis d'experts, en l'absence de données épidémiologiques validées :
 - chez les travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés (fellation comprise),
 - chez les personnes fréquentant les travailleurs du sexe et ayant des rapports non protégés (fellation comprise),
 - lors du diagnostic ou en cas d'antécédent d'IST à type de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH (existence de données épidémiologiques françaises pour cette dernière population),
 - chez les personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires par an,
 - chez les migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud),
 - lors d'une incarcération,
 - après un viol.

► Le dépistage de la syphilis congénitale

À réaliser lors du premier examen prénatal, idéalement lors du premier trimestre de la grossesse, il doit être renforcé chez les femmes à risque (celles ayant des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage ou celles dont le conjoint est dans cette situation) par la réalisation d'un deuxième test au troisième trimestre, idéalement avant la 28^{ème} semaine de grossesse.

2) Qualification biologique du don de sang

La qualification biologique du don de sang est régie par l'article D. 1221-6 du Code de la santé publique ; le dépistage de la syphilis est obligatoire et doit être réalisé systématiquement. La technique à réaliser n'est pas précisée.

3) Le diagnostic

La bactérie *T. pallidum* ne se cultive pas *in vitro*. Le diagnostic de la syphilis repose sur des examens directs et indirects (sérologie).

Le diagnostic de certitude est possible en cas de chancre pénien, lorsque le tréponème est visualisé à l'examen au microscope à fond noir. Ce test n'est cependant pas réalisable partout car il nécessite un matériel adapté et du personnel qualifié. De plus, s'agissant d'un test manuel, la sensibilité et la spécificité sont opérateurs dépendants ; il présente une très faible précision diagnostique en cas de prise d'antibiotiques ou d'antiseptiques (4, 5)¹.

En l'absence de signe clinique, le diagnostic repose sur les résultats de la sérologie, confrontés aux données de l'interrogatoire (notion de contagé, de signes cliniques apparents, de traitement antérieur, de résultats sérologiques antérieurs, de fausses couches spontanées, etc.).

En l'absence de test diagnostique de certitude, l'optimisation de la stratégie sérologique constitue donc un élément pivot.

D) Tests sérologiques disponibles pour la recherche du *T. pallidum*

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

1) Les tests tréponémiques

Ces tests détectent des anticorps dirigés contre des antigènes du tréponème.

Ces anticorps persistant même après disparition du tréponème, ces tests ont pour caractéristique de rester le plus souvent positifs après traitement et ne permettent donc pas de distinguer une syphilis active d'une syphilis guérie (cicatrice sérologique) ; dans ce cadre, il y a donc peu d'intérêt à un résultat quantitatif.

Ces tests utilisent des techniques d'agglutination (TPHA pour *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*, TPPA pour *Treponema pallidum Particle Agglutination test*),

de fluorescence (FTA pour *Fluorescent Treponemal Antibody*), immunoenzymatiques (EIA pour *Enzyme ImmunoAssays*) ou apparentés comme l'ELISA (pour *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) et la CMIA (pour *Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmunoAssay*). Le plus souvent, les tests d'agglutination et de fluorescence sont manuels et les tests immunoenzymatiques sont automatiques.

2) Les tests non tréponémiques

Ces tests détectent des anticorps dirigés contre des antigènes cardio-lipidiques. Ils sont donc moins spécifiques que les TT. Ils ont cependant pour caractéristique de se négativer le plus souvent après traitement (la concentration sérique de ces Ag diminuant) et ne sont alors positifs que pour les syphilis actives. Un résultat quantitatif de TNT peut donc être utile pour faire la distinction entre une syphilis active et une cicatrice sérologique et pour suivre l'efficacité du traitement le cas échéant. Ils peuvent parfois se négativer en l'absence de traitement dans les syphilis tardives. Il s'agit de tests manuels, fondés sur une réaction d'agglutination passive ; ils sont au nombre de deux : VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) et RPR (*Rapid Plasma Reagin*).

E) Modification de la nomenclature de diagnostic et de dépistage de la syphilis

En juin 2014, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) avait adressé une demande à la HAS en vue de modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les actes liés à la syphilis.

Cette demande de modification portait sur deux volets distincts :

- un volet principal concernant les actes de dépistage et de diagnostic, actes qui devaient être modifiés car les actes présents sur la NABM ne convenaient pas à la pratique actuelle ;
- un volet mineur consistant à inscrire un acte de suivi du traitement, non présent sur la NABM.

En mai 2015, la HAS a donné un avis favorable pour la modification de la nomenclature concernant les actes de diagnostic et de dépistage de la syphilis (2). La principale modification portait sur le remplacement comme examen de première étape, des deux examens initiaux à réaliser concomitamment (TT et TNT), par un seul (TT) réalisé par une technique immunoenzymatique automatisable (techniques ELISA ou apparentées comme l'EIA ou la CMIA²) ciblant les Ig totales. Suite à cet avis de la HAS de mai 2015, la NABM n'a pas encore été modifiée (la réalisation initiale et conjointe d'un TNT et d'un TT y apparaît donc toujours).

¹ Ce test n'est plus inscrit à la NABM depuis août 2014.

² À l'exclusion des tests rapides appelés TROD (test rapide d'orientation diagnostique) ou POC (*point of care*).

Dans le cadre du présent rapport, il s'agit donc de traiter le deuxième volet de la demande de modification de la NABM concernant les actes de suivi du traitement. À cet effet, la CNAMTS propose d'inscrire sur la NABM un acte dans le cadre du suivi de traitement sous le libellé suivant :

« En cas de suivi thérapeutique, TNT avec titrage : examen précédent + examen itératif. La prise en charge de l'acte est limitée aux suivis sérologiques après traitement des sujets atteints. En cas de syphilis précoce, contrôle à 3, 6 et 12 mois, plus fréquemment chez les patients VIH positifs et la femme enceinte. En cas de syphilis tardive, contrôle à 6, 12 et 24 mois. Une négativation, sinon une diminution du titre de quatre fois des anticorps (Ac) du TNT confirme une guérison.

Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT permet de poser le diagnostic d'une recontamination. »

III. - MÉTHODE D'ÉVALUATION

Pour la réalisation de ce rapport, et conformément à la feuille de route (6), la procédure d'évaluation de la demande de modification de la NABM consiste à analyser les données de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique) identifiée par une recherche documentaire systématique. Par ailleurs, la position du CNR syphilis sera recueillie par la retranscription de ses préconisations diffusées sur le site internet³.

A) Objectif du rapport

L'objectif du présent rapport a été fixé dans la feuille de route (6), il s'agit de répondre aux questions suivantes :

- le suivi du traitement de la syphilis se fait-il exclusivement par le dosage quantitatif des TNT ?
- quelle est la fréquence de dosage dans le cadre du suivi d'un traitement d'une syphilis précoce ou tardive ?
- quelle est la fréquence de suivi pour les femmes enceintes ?
- quelle est la fréquence de suivi pour les patients VIH positifs ?
- quels sont les seuils retenus pour confirmer une guérison ou pour poser le diagnostic d'une nouvelle contamination ?

B) Recherche documentaire

► Stratégie de recherche

Dans le cadre du traitement du premier volet du dossier, une recherche systématique des recommandations de bonne pratique et des rapports d'évaluation technologique, publiés entre janvier 2007 et mars 2015, avait été réalisée. Cette recherche avait été menée sur la base Medline ainsi que sur les sites Internet des différents organismes concernés par la prise en charge de la syphilis (agences, sociétés savantes, ministères de la santé...). Cette recherche avait abouti à l'identification de trente-quatre documents.

Pour la réalisation du présent rapport, la HAS s'est appuyée sur le résultat de cette recherche documentaire réalisée en 2015, complétée par une actualisation de cette recherche sur la période allant de janvier 2015 à mars 2017 ; vingt-quatre documents ont été ainsi identifiés.

Les équations de recherche, les mots-clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en **Annexe 1**.

Tableau I - Stratégie de recherche documentaire

Sources interrogées	Medline
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet d'organismes professionnels français et étranger ; références des publications identifiées
Période de recherche initiale	Recherche du 1 ^{er} janvier 2007 au 11 mars 2015
Actualisation de la recherche initiale	Recherche du 1 ^{er} janvier 2015 au 1 ^{er} mars 2017

C) Sélection des documents identifiés

Pour rappel, dans le cadre du traitement du premier volet de la demande, la HAS avait décidé de ne retenir que des documents présentant la méthode employée pour la recherche systématique et l'analyse de la littérature. Le processus de sélection opéré est détaillé dans l'argumentaire de la HAS publié en mai 2015 (1). Cette sélection avait abouti à retenir, pour l'analyse finale, quatre recommandations de bonne pratique et rapport d'évaluation technologique.

Les mêmes critères de sélection ont été appliqués aux 24 références identifiées par l'actualisation documentaire, ce qui a abouti à retenir trois recommandations de bonne pratique.

Au total, ont donc été sélectionnés huit documents, listés ici :

Les références analysées dans le cadre du rapport de 2015

- la recommandation de l'*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI), intitulée « *European Guideline on the Management of Syphilis* » et publiée en 2014 (5) ;
- la recommandation des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), intitulée « *Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines* » et publiée en 2010 (7)⁴ ;
- le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec intitulé « Rapport du sous-comité - Épreuves de détection de la syphilis » et publié en 2009 (3) ;
- la recommandation de la *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH), intitulée « *UK National Guidelines on the Management of Syphilis* » et publiée en 2008 (8) ;

³ <http://www.cnr-syphilis.fr/>

⁴ Ces recommandations ont été actualisées en 2016, la version de 2010 ne sera pas analysée dans le présent rapport.

- la recommandation de la HAS intitulée « Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France » et publiée en 2007 (2).

Les références retenues dans le cadre du présent rapport

- la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), intitulée « *Treatment of Treponema pallidum (syphilis)* » et publiée en 2016 (9) ;
- la recommandation de la BASHH, intitulée « *UK National Guidelines on the Management of Syphilis* » et publiée en 2016 (10) ;
- la recommandation des CDC, intitulée « *Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines* » et publiée en 2015 (11).

Il est à noter que la recommandation du CDC publiée en 2015 (11), et celle de la BASHH publiée en 2016 (10) sont des actualisations de recommandations analysées par la HAS dans le rapport de 2015. Dans le cadre de ce rapport, seules les versions récentes actualisées seront analysées.

Ainsi, *in fine*, six références seront analysées dans le présent rapport, il s'agit :

- la recommandation de la BASHH, intitulée « *UK National Guidelines on the Management of Syphilis* » et publiée en 2016 (10) ;
- la recommandation de l'OMS, intitulée « *Treatment of Treponema pallidum (syphilis)* » et publiée en 2016 (9) ;
- la recommandation des CDC, intitulée « *Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines* » et publiée en 2015 (11) ;
- la recommandation de l'IUSTI, intitulée « *European Guideline on the Management of Syphilis* » et publiée en 2014 (5) ;
- le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec intitulé « Rapport du sous-comité - Épreuves de détection de la syphilis » et publié en 2009 (3) ;
- la recommandation de la HAS intitulée « Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France » et publiée en 2007 (2).

D) Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

La littérature sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant la grille AGREE II (12) pour les recommandations de bonne pratique, et la grille INAHTA (13) pour le rapport d'évaluation technologique.

IV. - RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION

Dans le cadre de ce rapport, cinq recommandations de bonne pratique (RBP) et un rapport d'évaluation technologique (HTA pour *Health Technology Assessment*) ont été analysés.

A) Qualité méthodologique et données de bases disponibles

Les cinq RBP analysées présentent une qualité méthodologique moyenne. Il est à noter que concernant la partie liée au suivi thérapeutique des syphilis, les auteurs de ces recommandations, ainsi que du rapport HTA, soulignent la rareté de données sources de bonne qualité disponibles. Ainsi, leurs recommandations s'appuient sur des données de faible niveau de preuve ou sur des opinions d'experts. Il est important de souligner que les préconisations quant à la conduite à tenir pour le suivi thérapeutique ne sont gradées dans aucune des références retenues. Le résultat de l'analyse de la qualité méthodologique des cinq RBP est présenté en **Annexe 2**.

Le rapport analysé était de bonne qualité méthodologique.

B) Conclusions des recommandations et du rapport sélectionnés quant au suivi thérapeutique

Les principales conclusions des cinq RBP et du rapport HTA sont présentées par question ; elles sont par ailleurs résumées dans le **tableau II**.

► Le suivi du traitement de la syphilis se fait-il exclusivement par le dosage quantitatif des TNT ?

Il existe une unanimité concernant le suivi thérapeutique de la syphilis précoce. Les auteurs de l'ensemble des six documents sélectionnés préconisent de réaliser le suivi thérapeutique par le dosage quantitatif des TNT.

En ce qui concerne la syphilis tardive, cinq des six documents analysés préconisent un suivi thérapeutique de la syphilis tardive par un dosage quantitatif des TNT. Il est à noter que la recommandation européenne publiée en 2014 (5), souligne que la réponse sérologique au TNT est souvent absente, et pour les patients VIH négatifs, les concentrations de TNT peuvent être stables et basses. Le suivi sérologique par TNT n'est donc pas d'une grande utilité selon cette RBP, qui n'en préconise pas un autre.

► Quelle est la fréquence de dosage dans le cadre du suivi d'un traitement d'une syphilis précoce et tardive ?

Pour rappel, la proposition de la CNAMTS consiste à réaliser un suivi à 3, 6 et 12 mois pour une syphilis précoce et à 6, 12 et 24 mois pour une syphilis tardive.

De manière générale, concernant le suivi thérapeutique, les données sont rares (voir ci-dessus chapitre IV.A). En ce qui concerne la fréquence de suivi, les auteurs de l'ensemble des recommandations et rapport analysés précisent que les données disponibles sont particulièrement rares. Lorsqu'elles sont précisées, ces modalités sont basées sur des avis d'experts, fondés sur des rationnels biologiques et/ou organisationnels.

Ainsi, les modalités de suivi sont précisées dans trois références analysées (les autres ne fournissent aucun détail concernant ce point). Les préconisations en matière de

fréquence sont très hétérogènes, elles sont détaillées dans le **tableau II**.

Il est à noter que la fréquence de suivi proposée par la CNAMTS se rapproche de celle préconisée par le CDC dans sa recommandation (11), à la seule différence que le CDC ne recommande pas un suivi le 3^{ème} mois pour la syphilis précoce.

► **Quelle est la fréquence de suivi pour les femmes enceintes ?**

Pour rappel, la proposition de la CNAMTS indique que la fréquence doit être plus élevée chez la femme enceinte (sans plus de précision).

Parmi les recommandations et rapport analysés, seules les RBP du CDC (11) et de la BASHH (10) préconisent un suivi adapté pour la femme enceinte :

- ainsi, selon le CDC, un suivi sérologique à 28 et 32 semaines d'aménorrhée et à l'accouchement doit être réalisé ; s'il existe un risque d'une nouvelle contamination, le CDC recommande d'instaurer un suivi mensuel ;
- la BASHH propose un suivi adapté sans toutefois préciser les modalités.

Pour les autres recommandations, le suivi de la femme enceinte doit obéir aux règles de suivi en vigueur pour la population générale.

► **Quelle est la fréquence de suivi pour les patients VIH positifs ?**

Pour rappel, la proposition de la CNAMTS indique que la fréquence doit être plus élevée pour ces patients (sans plus de précision).

Un suivi particulier est préconisé par trois des six documents sélectionnés : la RBP européenne de 2014 (5), celle de la BASHH de 2015 (10) et celle du CDC de 2015 (11). À noter qu'il s'agit des recommandations les plus récentes. Ces trois RBP proposent un suivi plus rapproché des patients VIH positifs, à raison d'un contrôle sérologique à 3, 6, 9 et 12 mois. La RBP européenne préconise en plus un contrôle le 1^{er} mois.

Les trois autres documents analysés n'abordent pas le suivi des patients VIH positifs.

► **Quels sont les seuils retenus pour confirmer une guérison, ou pour poser le diagnostic d'une nouvelle contamination ou d'un échec du traitement ?**

Les six documents sélectionnés soulignent que l'obtention de titres négatifs, ou la diminution du titre des anticorps du TNT par quatre, permet de conclure à une guérison.

A contrario, l'augmentation du titre de TNT par quatre suggère une nouvelle contamination ou un échec au traitement, pour ces six documents également.

En résumé, la sélection de la littérature a abouti à analyser cinq RBP et un rapport HTA. Ces documents sont de qualité méthodologique moyenne (RBP) ou bonne (rapport HTA). En ce qui concerne le suivi du traitement, il est à noter qu'il existe très peu de données, et que les conclusions de ces documents sont essentiellement fondées sur avis d'experts.

En ce qui concerne le recours à un suivi par un dosage quantitatif des TNT, ces six documents le préconisent pour le traitement d'une syphilis précoce. Le suivi d'une syphilis tardive doit également être réalisé par le dosage quantitatif des TNT selon cinq des six documents (à l'exception de la RBP européenne, pour qui le suivi de la syphilis tardive n'apporte pas d'utilité particulière, chez les patients VIH négatifs). Les conclusions de la littérature analysée sont donc très majoritairement en accord avec la proposition de modification proposée par la CNAMTS.

Concernant la fréquence de suivi, les préconisations des trois RBP qui traitent de ce point sont hétérogènes entre elles. La fréquence de suivi proposée par la CNAMTS se rapproche très sensiblement de celle proposée par le CDC en 2015.

Un suivi particulier de traitement de la femme enceinte et des patients VIH positifs est précisé dans trois des six documents. Il existe une relative convergence entre ces trois documents analysés et la demande quant à la mise en place d'un suivi plus rapproché dans ces deux populations.

Enfin, il existe une convergence entre les six documents et la demande, au sujet des seuils de TNT permettant de conclure au succès, à l'échec ou à une nouvelle contamination (variation d'un facteur quatre).

Tableau II - Principales conclusions des recommandations concernant le suivi thérapeutique de la syphilis

Titre, organisme promoteur, année	Par quel paramètre se fait le suivi du traitement ?	Quelles sont les modalités de dosage ?	Modalité particulières pour les femmes enceintes et les patients VIH positifs	Seuils
<i>UK national Guidelines on the Management of syphilis</i> <i>British association for sexual Health and HIV (BASHH)</i> 2016 (10)	Dosage quantitatif des TNT	3 mois, 6 mois, et 12 mois puis tous les 6 mois, puis dans certains cas (non précisés) tous les 6 mois jusqu'à l'obtention de titres négatifs ou en plateau. Les auteurs ne précisent pas si ces modalités sont applicables au suivi de la syphilis précoce ou à la syphilis tardive ou aux deux.	VIH positifs Les patients VIH ont le même suivi initial que les autres patients, puis un suivi sérologique est instauré une fois par an toute leur vie. En situation difficile (symptomatologie ou suivi VIH), un suivi sérologique tous les 6 mois doit être instauré. Femmes enceintes Un suivi particulier doit être instauré pour les femmes enceintes. Ce suivi passe par le dosage régulier du titre du TNT (les auteurs ne précisent pas les modalités de dosage).	Guérison Obtention de titres négatifs ou une dilution par quatre du titre des Ac du TNT. Nouvelle contamination Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT suggère une nouvelle contamination ou une réactivation.
<i>Treatment of Treponema pallidum (syphilis)</i> Organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 (9)	Dosage quantitatif des TNT	Non précisé dans la recommandation.	Non précisé dans la recommandation.	Guérison Obtention de titres négatifs ou une dilution par quatre du titre des Ac du TNT. Nouvelle contamination Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT suggère une nouvelle contamination ou un échec thérapeutique.
<i>Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines</i> <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> 2015 (11)	Dosage quantitatif des TNT	Syphilis précoce 6 puis 12 mois après le traitement. Syphilis tardive 6 puis 12 mois et 24 mois.	VIH positifs Suivi sérologique à 3, 6, 9, 12 et 24 mois. Femmes enceintes Suivi sérologique à 28-32 semaines d'aménorrhée puis à l'accouchement. Un suivi sérologique mensuel peut être instauré s'il existe un risque de recontamination.	Guérison Obtention de titres négatifs ou une dilution par quatre du titre des Ac du TNT. Nouvelle contamination Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT suggère une nouvelle contamination ou un échec thérapeutique.
<i>European Guideline on the management of Syphilis,</i> <i>International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)</i> 2014 (5)	Dosage quantitatif des TNT	Syphilis précoce 1 mois, 3 puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention de titres négatifs ou une dilution par quatre du titre et ce pendant un an. La surveillance doit être maintenue, les titres du TNT restent élevés. Syphilis tardive Généralement, non nécessaire.	VIH positifs Syphilis précoce : plus rapproché, à 1, 3, 6, 9 et 12 mois particulièrement chez les patients ayant un nombre de $CD4^+ \leq 350/mm^3$ et/ou les patients sous traitement antirétroviral. Syphilis tardive : les auteurs précisent que les données à ce sujet sont très peu nombreuses. Ils préconisent un examen de routine du LCR pour exclure une neurosyphilis. Femmes enceintes Non précisé.	Guérison Obtention de titres négatifs ou une dilution par quatre du titre des Ac du TNT et ce pendant un an. Nouvelle contamination Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT suggère une nouvelle contamination ou une réactivation.
Rapport du sous-comité - Épreuves de détection de la syphilis Institut national de santé publique du Québec 2009 (3)	Dosage quantitatif des TNT	Non précisé dans le rapport.	Non précisé dans le rapport.	Non précisé dans le rapport.
Évaluation <i>a priori</i> du dépistage de la syphilis en France Haute Autorité de santé 2007 (2, 4)	Dosage quantitatif des TNT	Non précisé dans la recommandation.	Non précisé dans la recommandation.	Non précisé dans la recommandation.

C) Position du CNR syphilis

Le site internet du CNR syphilis a été consulté en mars 2017.

La prise en charge de la syphilis est déclinée selon la classification primaire, secondaire ou tertiaire.

Ainsi, le suivi thérapeutique de la syphilis primaire et secondaire est développé par le CNR qui préconise un suivi sérologique par le dosage quantitatif des TNT à 3, 6 et 12 mois.

Le CNR préconise un suivi plus fréquent chez les femmes enceintes et les patients VIH positifs, sans plus de précision.

Le CNR précise qu'une négativation sinon une diminution du titre de quatre fois (sur sérums testés en parallèle) confirme une guérison, et qu'une augmentation du titre par quatre (si possible sur des sérums testés en parallèle) est en faveur d'une recontamination.

En revanche, sur son site, le CNR ne fait pas mention des modalités de suivi des syphilis tardives.

Au total, la position du CNR syphilis est convergente avec la demande de la CNAMTS, à l'exception du suivi des syphilis tardives, point sur lequel le CNR ne se prononce pas.

V. - CONCLUSION

En juin 2014, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) avait adressé une demande à la HAS en vue de modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour pouvoir inscrire un acte de suivi du traitement de la syphilis, avec le libellé suivant : « *En cas de suivi thérapeutique, TNT avec titrage : examen précédent + examen itératif. La prise en charge de l'acte est limitée aux suivis sérologiques après traitement des sujets atteints. En cas de syphilis précoce, contrôle à 3, 6 et 12 mois, plus fréquemment chez les patients VIH positifs et la femme enceinte. En cas de syphilis tardive, contrôle à 6, 12 et 24 mois. Une négativation, sinon une diminution du titre de quatre fois des anticorps (Ac) du TNT confirme une guérison. Une augmentation par quatre du titre des Ac du TNT permet de poser le diagnostic d'une recontamination* ».

Conformément à la feuille de route adoptée pour répondre à cette demande (14), la procédure d'évaluation de la demande de modification de la NABM a été basée sur l'analyse des données de la littérature synthétique (re-

commandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique) identifiée par une recherche documentaire systématique sur la période 2007-2017 et sélectionnée sur des critères méthodologiques. La HAS a également recueilli la position du CNR syphilis par la retranscription de ses préconisations diffusées sur le site internet.

Ainsi, cinq recommandations de bonne pratique et un rapport d'évaluation technologique ont été retenus dans le cadre du présent rapport. Les auteurs des recommandations et rapport analysés soulignent la rareté de données sources de bonne qualité disponibles. Ainsi, leurs recommandations s'appuient sur des données de faible niveau de preuve ou sur des opinions d'experts. Les préconisations quant à la conduite à tenir pour le suivi thérapeutique ne sont gradées dans aucune des références retenues.

En ce qui concerne le recours à un suivi par un dosage quantitatif des TNT, ces six documents le préconisent pour le traitement d'une syphilis précoce. Le suivi d'une syphilis tardive doit également être réalisé par le dosage quantitatif des TNT selon cinq des six documents. Ces conclusions sont très majoritairement en accord avec la proposition de modification proposée par la CNAMTS.

Parmi les références analysées, trois recommandations de bonne pratique précisent les fréquences de suivi thérapeutique. Elles sont hétérogènes entre elles. Il est à noter que la fréquence de suivi proposée par la CNAMTS se rapproche très sensiblement de celle proposée par le CDC en 2015.

Un suivi particulier de traitement de la femme enceinte et des patients VIH positifs est précisé dans trois des six documents sélectionnés. Il existe une relative convergence entre ces trois documents analysés et la demande quant à la mise en place d'un suivi plus rapproché dans ces deux populations.

Enfin, il existe une convergence entre les six documents analysés et la demande, au sujet des seuils de TNT permettant de conclure au succès, à l'échec ou à une nouvelle contamination (variation minimale d'un facteur quatre).

Il est à noter que la proposition de la CNAMTS correspond en tout point à la position actuelle du CNR syphilis en ce qui concerne le suivi de la syphilis précoce, de la fréquence de suivi et des modalités de suivi des femmes enceintes et des patients VIH positifs. En revanche, le CNR ne fait pas mention des modalités de suivi des syphilis tardives.

Au total, au vue des données ainsi analysées, la HAS donne un avis favorable à la proposition de la CNAMTS d'inscription sur la NABM de cet acte de suivi du traitement de la syphilis.

ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le **tableau III** présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 20.

Tableau III - Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période
Diagnostic de la Syphilis		01/2015 - 02/2017
Étape 1	(Chancres OR Neurosyphilis OR Tabes Dorsalis Syphilis OR Cardiovascular Syphilis OR Congenital Syphilis OR Cutaneous Syphilis, Latent OR Syphilis OR Syphilis Serodiagnosis)/de OR Syphilis/ti	
ET		
Étape 2	(Recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique ; ot : mots clés de l'auteur ; sc : concept supplémentaire.

Liste des sites consultés

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Centre national de référence de la syphilis - CNR syphilis
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
- Fédération française d'inféctiologie - FFI
- Haute Autorité de santé - HAS
- Haut conseil de la santé publique - HCSP
- Institut de veille sanitaire - InVS
- Société française de biologie clinique - SFBC
- Société française de microbiologie - SFM
- Société française de médecine générale - SFMG
- Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Medical Association
- American College of Physicians - ACP
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
- Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- British Association for Sexual Health and HIV - BASHH
- California Technology Assessment Forum - CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
- Centers for Disease Control and Prevention
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Practice Guidelines Portal
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID
- Euroscan
- Guidelines International Network - GIN

- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
- Institute for Health Economics Alberta - IHE
- Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
- International Union against Sexually Transmitted Infections - IUSTI
- National Guideline Clearinghouse - NGC
- National Health and Medical Research Council - NHMRC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- NHS Evidence
- Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA
- World Health Organization Infectious diseases

ANNEXE 2. RÉSULTAT DE L'ANALYSE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ANALYSÉES

ITEMS Score (%) Publication	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale
<i>European Guideline on the management of Syphilis</i> <i>International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), 2014 (5)</i>	50	22	27	17	4	50	Recommandation de qualité moyenne
<i>Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines</i> <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015 (11)</i>	100	56	38	39	38	67	Recommandation de qualité moyenne
<i>UK national Guidelines on the Management of syphilis</i> <i>British association for sexual Health and HIV (BASHH), 2015 (10)</i>	83	56	42	61	13	58	Recommandation de qualité moyenne
Évaluation <i>a priori</i> du dépistage de la syphilis en France Haute Autorité de santé, 2007 (2, 4)	100	67	60	61	58	83	Recommandation de bonne qualité
<i>Treatment of Treponema pallidum (syphilis)</i> Organisation mondiale de la santé (OMS), 2016 (9)	57	38	48	52	50	42	Recommandation de qualité moyenne

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Haute Autorité de Santé. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour l'acte de de suivi thérapeutique des patients infectés par *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/argumentaire_syphilis_vd.pdf
- (2) Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Synthèse et perspectives. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_evaluation_a_priori_d_depistage_de_la_syphilis_en_france_2007_07_02_12_22_51_493.pdf
- (3) Institut national de santé publique du Québec, Fortin C, Serhir B, Fleury E. Rapport du sous-comité Épreuves de détection de la syphilis Montréal : INSPQ ; 2009.
http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1031_RappSousComDetecSyphilis.pdf
- (4) Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis.2.pdf
- (5) Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, *et al.* 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014 ; **28** (12) : 1581-93.
- (6) Haute Autorité de Santé. Feuille de route. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Proposition de traitement de la demande. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2015.
- (7) Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 ; **59** (RR-12) : 1-110.
- (8) Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthakar A, *et al.* UK National guidelines on the management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008 ; **19** (11) : 729-40.
- (9) World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). Geneva: WHO ; 2016.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf>
- (10) Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthakar A, Stott C, *et al.* UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016 ; **27** (6) : 421-46.
- (11) Centers for disease Control and Prevention, Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015 ; **64** (RR-03) : 1-137.
- (12) Brouwers M, Kho ME, Browman G, Cluzeau F, G. F, Fervers B, *et al.* AGREE II Instrument : AGREE Research ; 2013.
http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf
- (13) INAHTA. Grille pour la lecture et l'élaboration des rapports d'évaluation de technologies de santé. Alberta : INAHTA ; 2001.
http://www.inahta.org/wpcontent/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_Fran%C3%A7ais.pdf
- (14) Haute Autorité de Santé. Feuille de route. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour l'acte de de suivi thérapeutique des patients infectés par *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2017.