

Objet : Dépistage biologique de la syphilis guérie chez les donneurs de sang

Monsieur le Directeur général de la santé,

Le 11 septembre 2023, vous avez saisi le Haut Conseil de la santé publique sur la possibilité de réintégration des donneurs de sang guéris de la syphilis depuis plus d'un an au regard des performances techniques des tests biologiques actuellement disponibles.

Le groupe de travail permanent (GTP) « Sécurisation des éléments et produits du corps humain (SecProCH) » du HCSP s'est réuni le 19 septembre 2023 afin d'apporter une réponse à cette saisine et de formuler des recommandations.

1. Rappel sur le dépistage sérologique de la syphilis pour les dons de sang

La syphilis fait partie des infections dépistées systématiquement sur chaque don de sang ou de composant du sang destiné à la préparation de produits sanguins labiles à usage thérapeutique direct, conformément aux dispositions de l'article D.1221-6 du code de la santé publique. Les algorithmes utilisés pour la qualification des donneurs en transfusion sanguine diffèrent de ceux utilisés pour le diagnostic médical de la syphilis.

1.1. Modalités de dépistage à l'Établissement français du sang (EFS)

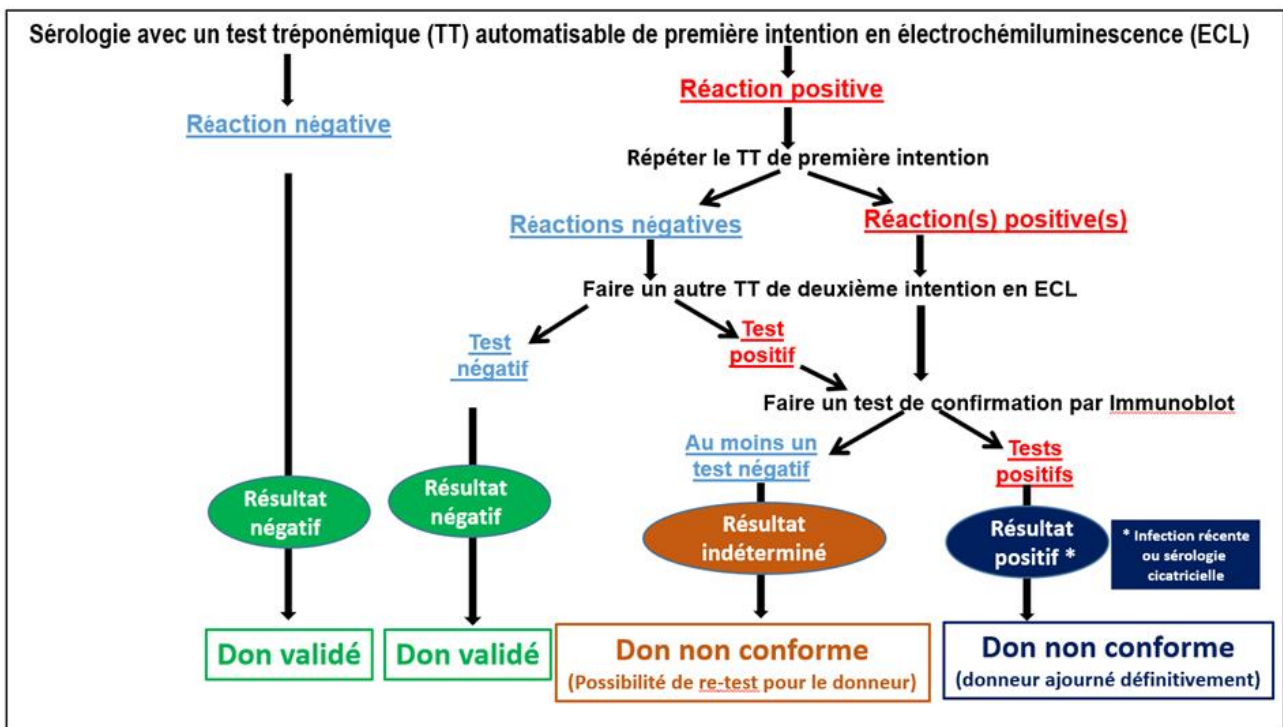
Les tests biologiques utilisés en première intention sont des tests tréponémiques (TT), qui permettent de détecter les anticorps de type IgG et IgM dirigés contre la bactérie spirochète *Treponema pallidum* responsable de la syphilis.

Jusqu'en 2021, ces tests étaient réalisés par une technique d'agglutination passive directe dite TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*). Depuis le dernier trimestre 2021, l'EFS a déployé progressivement une technique de détection des anticorps par électrochimiluminescence (ECL) presque 10 fois plus sensible (6,25 mUI/mL au lieu de 55 mUI/mL).

Dès lors qu'un don est positif par ce test de dépistage, il est testé à nouveau par le même test (répétabilité) puis par un autre TT en ECL dit de seconde intention. Un test de confirmation de type immunoblot est utilisé pour confirmer les échantillons positifs répétables pour le test de dépistage ou positifs pour le test de seconde intention.

Monsieur Grégory Emery
Directeur général de la santé
Ministère de la santé et de la prévention
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

L'algorithme à l'EFS de qualification des dons pour les anticorps anti-syphilis est schématisé ci-dessous¹ :



1.2. Modalités de dépistage au Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)

L'algorithme est le même qu'à l'EFS, sauf que le test de dépistage initial est le TPHA. En cas de positivité du test initial, le CTSA recourt, comme l'EFS, à un TT en ECL puis à un test de confirmation de type immunoblot. Il effectue ensuite, quand les tests de dépistage et de confirmation sont positifs, un test non tréponémique (TNT) de type VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) afin de tenter de déterminer si la syphilis est récente ou s'il s'agit d'une cicatrice sérologique d'une syphilis ancienne guérie et ainsi de pouvoir éventuellement qualifier le don.

Les TNT, appelés encore tests cardiolipidiques car ils détectent des anticorps qui réagissent avec un phospholipide appelé cardiolipide, sont non spécifiques de *Treponema pallidum* mais ont la particularité de pouvoir se positiver à la phase aiguë de la maladie et de redevenir négatifs en cas de syphilis traitée guérie. Deux types de tests basés sur le principe de l'agglutination passive sont disponibles en France : le VDRL et le RPR (*Rapid Plasma Reagin*). La plupart des réactions sont réalisées de façon manuelle, même si des automates commencent à se développer. La Haute Autorité de santé (HAS) a validé en mars 2017 l'utilisation des TNT pour attester de la guérison de la syphilis en cas de diminution par un facteur d'au moins 4 du titre des anticorps anti-cardiolipidiques mesurés à 3, 6 et 12 mois après le début du traitement². Inversement, une ré-ascension du taux de ces anticorps est en faveur d'une réinfection (la syphilis n'est pas immunisante). Cependant, ce test peut être pris en défaut au cours d'authentiques syphilis et peut à l'inverse donner des réactions faussement positives, notamment au cours de la grossesse, de certaines maladies infectieuses comme la primo-infection à virus d'Epstein-Barr ou de certaines maladies auto-immunes. Par ailleurs, il est indispensable de disposer de plusieurs mesures quantitatives d'anticorps anti-cardiolipidiques dans le temps pour mesurer la décroissance du titre des anticorps et de corrélérer les résultats à l'interrogatoire du patient pour pouvoir attester de la guérison de la maladie. Cela explique que, malgré cette stratégie assez complexe, seulement 3 dons positifs ont été validés par le CTSA depuis 2022.

¹ Source HCSP

² Haute Autorité de santé. 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). Mars 2017.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/argumentaire_syphilis.pdf

2. Épidémiologie de la syphilis

Au niveau mondial, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a rapporté le 23 juillet 2023 une hausse de la syphilis et de sa forme congénitale, et souligné que le manque de benzathine benzylpénicilline fait qu'il est particulièrement difficile de les traiter efficacement¹.

En Europe, selon l'*European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC)², en 2019, 35 039 cas confirmés de syphilis ont été signalés dans 29 États membres de l'UE/EEE, avec un taux brut de notification de 7,4 cas pour 100 000 habitants. Les taux de syphilis déclarés étaient neuf fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes, avec un pic dans la tranche d'âge masculine des 25-34 ans (31 cas pour 100 000 habitants). La majorité (74 %) des cas de syphilis avec information sur la catégorie de transmission ont été signalés chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Entre 2010 et 2017, la tendance des notifications de syphilis chez les hommes a continuellement augmenté, principalement en raison d'une augmentation du nombre de cas chez les HSH, mais cette augmentation semble s'être ralentie en 2018 et 2019. Au cours de la même période, les notifications de syphilis chez les hétérosexuels ont connu de très légères fluctuations au niveau de l'UE/EEE. En 2019, le nombre de cas d'HSH séropositifs a diminué de 1 %, tandis que le nombre de cas d'HSH séronégatifs a augmenté de 2 % par rapport à 2018.

En France, selon Santé publique France³, le nombre de diagnostics de syphilis en CeGIDD (centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles) est relativement stable depuis 2016. En 2021, 3300 cas de syphilis ont été diagnostiqués ; 78 % d'entre eux concernaient des HSH.

3. Étude en cours visant à déterminer une datation de la syphilis

En 2022, sur les 2,7 millions de dons testés à l'EFS, le nombre de donneurs de sang positifs pour la syphilis était de 462, soit une augmentation de 67 % par rapport à 2021. Le taux de dons positifs en 2022 (1,74/10 000) est ainsi le plus élevé jamais observé depuis la mise en place de la surveillance en 2007.

Comparativement à 2021, cette augmentation est plus importante chez les hommes primo-donneurs âgés de 31-40 ans ($p < 10^{-4}$). Parmi les donneurs de sang de sexe masculin testés positifs, 33 % ont déclaré des rapports sexuels chez des HSH en 2022 vs 26 % en 2021. Toutefois, cette information n'était pas disponible pour 53 % d'entre eux en 2022 et 66 % en 2021.

Dans ce contexte, pour confirmer cette augmentation et pour étudier les performances et la faisabilité d'une qualification biologique qui permettrait d'identifier une syphilis guérie depuis plus d'un an, le CNR des IST a pratiqué des investigations sur 429 échantillons, soit 93 % des dons confirmés positifs en 2022. Selon les critères d'interprétation du CNR, un TNT (RPR) avec un titre ≥ 8 permet de conclure à une infection récente de moins de 1 an. Dans les autres cas (TNT positif avec un titre < 8 ou TNT négatif), le stade de l'infection ne peut être déterminé sans contexte anamnestique ou clinique, ni sans suivi biologique de l'individu. Au regard des données anamnestiques, 100 % des donneurs testés positifs avec un titre ≥ 8 par le RPR avait une syphilis datant de moins de 3 ans ; cependant seulement un tiers des cas de syphilis datant de moins de 3 ans présentait ce profil, illustrant le fait qu'aucun indicateur biologique robuste ne permet de distinguer les syphilis récentes des cicatrices sérologiques. Ces résultats confirment combien il est difficile d'établir un diagnostic de syphilis récente ou guérie sur la seule biologie et à partir d'un seul prélèvement.

¹ Organisation mondiale de la santé. L'OMS publie de nouvelles orientations visant à améliorer le dépistage et le diagnostic des infections sexuellement transmissibles. Juillet 2023.

<https://www.who.int/fr/news/item/24-07-2023-who-releases-new-guidance-to-improve-testing-and-diagnosis-of-sexually-transmitted-infections>

² *European Centre for Disease Control and Prevention*. Syphilis. September 2022. Annual epidemiologic report for 2019.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-annual-epidemiological-report-2019.pdf>

³ Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2022.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2022>

4. Recommandations et pratiques concernant les dons du sang vis-à-vis de la syphilis dans l'Union européenne

La syphilis est l'un des plus anciens risques infectieux connus en transfusion sanguine : dès 1912, le chirurgien Thierry de Martel mettait en évidence la possibilité d'injecter le tréponème avec le sang¹.

Le dépistage de la syphilis en transfusion sanguine a été introduit en 1947.

La Directive 2004/33/CE² du 22 mars 2004 de la Commission portant application de la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins a été transposée en droit national. Le dernier arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang en est la transposition actuelle³. Dans son article 2.2.1, cette directive dispose qu'après une maladie infectieuse les candidats au don sont ajournés, s'agissant de la syphilis, pour une durée d'un an après la date à laquelle la personne a été déclarée guérie.

Par ailleurs, après consultation de l'*European blood alliance* par l'EFS, il ressort des réponses de 13 pays européens qu'en 2022 :

- malgré des algorithmes de confirmation très disparates, aucun de ces pays ne recourt à des TNT en première intention pour le dépistage des anticorps anti-syphilis sur les dons de sang,
- tous excluent définitivement les donneurs présentant des signes biologiques de syphilis confirmée,
- tous excluent définitivement les donneurs ayant des tests de dépistage positifs de façon répétée.

5. Argumentaire

Le HCSP a pris en compte les arguments suivants :

- **Le concept de « syphilis guérie » est clinico-biologique** : il nécessite la conjonction de la prise d'un traitement antibiotique adapté et de la baisse d'un facteur 4 ou plus du titre des anticorps sur deux prélèvements espacés de plusieurs mois avec un TNT (VDRL ou RPR).
- **La qualification des dons de sang vis-à-vis de la syphilis se fait à partir d'un seul test, simple à mettre en œuvre, sensible et automatisable ; il s'agit d'un TT** qui, en cas de syphilis, peut rester positif de très nombreuses années, depuis la primo-infection jusqu'à la syphilis guérie ou la syphilis chronique. Comme rappelé dans l'algorithme de l'EFS présenté au paragraphe 1, il existe 4 issues possibles :
 - (i) résultat négatif du test de dépistage = don validé ;
 - (ii) résultat négatif avec test de dépistage trouvé positif faible non répétable et tests de seconde intention négatifs = don validé ;
 - (iii) test de dépistage positif répétable associé à des tests complémentaires tous positifs = don rejeté et donneur définitivement exclu du don de sang (sans qu'il soit possible de distinguer une syphilis récente d'une infection ancienne, guérie ou non) ;
 - (iv) test de dépistage positif avec tests complémentaires en partie discordants (quelles que soient les discordances) = résultat indéterminé avec possibilité pour le donneur de se représenter au don de sang ; dans cette dernière éventualité, un nouveau résultat positif conduit à l'exclusion définitive du donneur.

¹ Picard JF, Schneider WH. L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale. In: Vingtième Siècle, revue d'histoire, n° 49, janvier-mars 1996. pp. 3-17. <https://doi.org/10.3406/xxs.1996.3480>

² Directive 2004/33/CE de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins. Mars 2004. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:091:0025:0039:FR:PDF>

³ Arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Janvier 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044947284>

- **Les TNT ne sont jamais recommandés pour la qualification des dons de sang.** La négativation des TNT survient en général au bout d'un an pour une syphilis primaire et de deux ans pour une syphilis secondaire, même s'il existe des exceptions. De plus, un TNT peut rester négatif jusque 4 et 6 semaines après le début de l'infection. Enfin, avec les nouveaux TT très sensibles, l'adjonction d'un TNT n'améliore pas la sensibilité du test, d'où l'abandon des TNT pour le dépistage de la syphilis, même en dehors de la qualification des donneurs de sang¹.
- **La syphilis n'est pas une maladie immunisante** et le sujet guéri peut se contaminer s'il est à nouveau exposé. En pratique, cette situation est assez fréquente comme en attestent les données de la littérature^{2,3}.
- **Le don du sang est soumis à des règles de sécurité strictes.** La qualification des dons repose sur des tests biologiques simples et faciles à mettre en œuvre. Pour différentes maladies infectieuses, la positivité de certains tests peut conduire à exclure du don des personnes n'étant plus à risque de transmettre l'agent infectieux. Cependant, la sécurité des receveurs de produits transfusés est à ce prix et les donneurs, surtout quand ce don est gratuit comme en France, l'admettent volontiers quand il n'existe pas d'alternative.
- **Un test syphilitique négatif, même un TT, ne permet pas d'exclure une syphilis très précoce.** C'est pourquoi, en plus des tests de dépistage, il est essentiel que le donneur réponde soigneusement aux questions portant sur ses pratiques sexuelles au cours des 4 mois qui précèdent le don, de façon à écarter ceux qui pourraient présenter une primo-infection syphilitique à sérologie encore négative.

6. Recommandations du HCSP

Au regard des éléments évoqués ci-dessus, le HCSP recommande le maintien de l'exclusion définitive des candidats au don de sang dès lors qu'ils sont ou ont été confirmés positifs pour la présence d'anticorps anti syphilis selon l'algorithme en vigueur.

Il rappelle par ailleurs l'importance de renseigner très exactement le questionnaire pré-don, notamment en matière de comportements sexuels, car les tests sérologiques de la syphilis peuvent être négatifs à la phase très précoce de la primo-infection.

Il prend acte que le CTSA est disposé à harmoniser ses pratiques de dépistage avec celles de l'EFS.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général de la santé, à l'expression de mes salutations distinguées.



Professeur Didier Lepelletier
Président du HCSP

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de rédaction de ce courrier, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

¹ Haute Autorité de santé. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Juin 2015. [Haute Autorité de santé - Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* \(bactérie responsable de la syphilis\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide/haute-autorite-de-sante-modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-recherche-du-treponema-pallidum-bacterie-responsable-de-la-syphilis)

² Kenyon C, Lynen L, Florence E, et al. Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis in Antwerp, Belgium – 1992 to 2012. Euro Surveill. 2014;19:pii=20958.

³ Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. Epidemiol Infect. 2019;147:e143.