



Recrudescence du nombre de cas de sérologies syphilitiques au cours de la grossesse sur l'île de la Réunion, étude sur 85 cas de 2003 à 2013

Pierre Baranzelli

► To cite this version:

Pierre Baranzelli. Recrudescence du nombre de cas de sérologies syphilitiques au cours de la grossesse sur l'île de la Réunion, étude sur 85 cas de 2003 à 2013. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01164646

HAL Id: dumas-01164646

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01164646>

Submitted on 17 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux 2 – Victor Ségalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014-2015

N°39

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2015

Par Pierre BARANZELLI

Né le 16 décembre 1986 à Armentières

**Recrudescence du nombre de cas de sérologies syphilitiques
au cours de la grossesse sur l'île de la Réunion,
étude sur 85 cas de 2003 à 2013**

Directeur de thèse : Mme le Docteur Florence Defaud

Rapporteur de thèse : M. le Docteur Patrick Gaillard

Membres du Jury

M. le Professeur Malik Boukerrou	Président
M. le Professeur Peter Von Theobald	Jury
M. le Professeur Pierre Aubry	Jury
M. le Docteur Patrick Gaillard	Jury
Mme le Docteur Florence Defaud	Jury

Remerciements

A mon président de thèse Monsieur le Professeur Malik Boukerrou :

Merci de présider cette thèse, de votre intérêt porté à ce travail et de m'avoir ouvert les portes de votre service pour effectuer cette étude. Merci pour votre engagement dans notre formation de médecin généraliste.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A mon Rapporteur de thèse Monsieur le Docteur Patrick Gaillard :

Tu m'as fait découvrir le métier de Médecin Généraliste, tu me l'as transmis jour après jour avec passion au cours des trois mois que j'ai passé à tes côtés. Tu te bats quotidiennement pour améliorer notre formation théorique et pratique au cours de notre cursus d'interne en Médecine Générale. Si je pratique maintenant mon métier avec passion c'est en partie grâce à toi. Pour toutes ces raisons et bien d'autres, je te remercie d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse et de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Peter Von Theobald :

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Aubry

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse mais merci aussi pour votre enseignement de médecine tropicale. Vous m'avez transmis vos connaissances et expériences avec toujours beaucoup de passion.

A ma directrice de thèse Madame le Docteur Florence DEFAUD

Je sais que ça n'a pas été facile pour toi de reprendre ce travail en cours, mais tu as su me guider. Merci pour ton implication et tes conseils avisés. Merci aussi pour ton enseignement au cours de mon stage en gynécologie à l'hôpital Gabriel Martin.

A Madame le Docteur Marie Devred

Tu devais initialement diriger mon travail mais les aléas ont fait que tu n'as pu tenir ton rôle jusqu'au bout. Merci pour tes conseils et merci pour ton implication dans l'accueil et dans la formation des internes.

**A Monsieur le Docteur Luc Chevalier chef de service du service de gynécologie
obstétrique du CHGM de St Paul**

Merci de m'avoir guidé vers ce sujet qui m'a passionné, et merci de m'avoir orienté vers les Dr Devred et Defaud pour l'encadrement de mon travail.

A Marion ma femme, merci de m'avoir soutenu pendant cette année de travail sous le soleil Réunionnais et Normand. Ce mois d'avril 2015 est par ailleurs particulier pour nous car c'est en plus le mois de notre union, merci de partager ta vie avec moi.

A mes parents qui m'ont donné la passion de la médecine et le gout du travail. Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix.

A mon frère et mes sœurs, Claire et la petite Léna, Anne et max et Pilou, vous avez toujours été là pour moi et je sais que vous le serez toujours (merci nanou pour les heures passées à me corriger).

A ma belle-famille, Isabelle et André pour le temps passé à la relecture de mon travail, Anne et Mathias et aux jujus bien sûr.

A mes amis de Lille Elsa, Tim et Elie (merci pour la relecture internationale), Raph, Hadri, Jérôme, Laure, Baptiste, Nathanaël et Landry, Marine et à S. Joly qui m'a donné le gout du travail bien fait.

A mes amis de fac, Benoit et Laurine, nono, L'espagnole et romain (et le tout jeune marin) PE et lulu, Anne so, chouffe, louise, bérán et guillaume.

A mes amis Réunionnais et Mahorais de passage ou restés sur place, Val et Elsa, Max et Pauline (et Léo-Paul + ...), Mat (reviens nous en bon état), Ben, Hugo et Marion, Seb Barth, Fred et Céline Antoine et Héloïse, Sandy, Jérémy, Juju et Paulo, Steph, Loïc et tchouki, Marine, Panpan, Fanny, Julien et Fred, Aurélie et Guitou.

A Lamelou qui connaît mieux les sentiers Réunionnais et Mahorais que personne.

Enfin merci aux équipes des laboratoires, des archives et des DIM de St Pierre, St Denis, St Paul et St Benoît qui ont rendu ce travail possible et qui m'ont toujours accueilli avec beaucoup de gentillesse.

Sommaire :

Remerciements	2
Sommaire :	6
Table des illustrations	8
Liste des abréviations :	10
Introduction.....	12
I. La Syphilis	12
1. Un peu d'histoire	12
2. Généralités.....	14
3. Microbiologie.....	14
4. Description clinique classique (8,11,12)	15
5. Diagnostic biologique(8,11,15).....	21
6. La syphilis congénitale (8,11,17).....	24
7. Traitement(8,11,15).....	28
II. Epidémiologie.....	32
1. La lutte contre la syphilis congénitale, un objectif de l'OMS	32
2. Résurgence de la syphilis dans les pays à hauts revenus	34
3. Le cas des pays émergents (29)	38
4. Le cas des pays en voie de développement et plus particulièrement en Afrique	40
5. Madagascar.....	42
6. Mayotte :	44
7. La Réunion	44
III. Problématique et présentation de l'étude :	47
1. Problématique :	47
2. Présentation de l'étude :	48
Matériel et Méthodes	50
I. Lieu de l'étude	50
II. Population étudiée	50
1. Critères d'inclusion	50
2. Critère d'exclusion	51
III. Méthode	51
1. Recueil des données	51

2. Données étudiées	53
3. Extraction et analyse des données :	57
RESULTATS.....	58
I. Population de l'étude	58
1. Nombre de patients inclus	58
2. Age des patientes	58
3. Parité.....	58
II. Répartition des cas par année et par hôpital.....	59
1. Hôpital d'origine des patientes :	59
2. Cas par an :	60
III. Type de syphilis.....	61
1. Stades de syphilis chez la mère	61
2. Type de syphilis chez le nouveau-né	62
IV. Etude des grossesses	63
1. Suivi des grossesses	63
2. Evolution des grossesses	64
V. Facteurs de risque recherchés	65
1. Co-infections.....	65
2. Conditions socio-économiques	66
3. Origines géographique	67
4. Autres facteurs de risque recherchés.....	68
DISCUSSION	70
1. Evolution des cas depuis 2003.....	70
2. Facteurs de risque recherchés.....	75
VI. Limite de l'étude.....	84
1. Population.....	84
2. Les biais.....	85
3. Limites intrinsèques à l'étude	86
REFERENCES :	89
Title.....	93
Summary :	93
Keywords.....	93
Résumé.....	94
Médecine Générale	Erreur ! Signet non défini.
Mots-clés	94

Table des illustrations

Figure 1: Histoire naturelle de la syphilis d'après GOLDEN (13)	16
Figure 2 : Évolution des syphilis non traitées d'après Jannier et al (11).	24
Figure 3: évolution des cas de syphilis en France entre 2000 et 2010 d'après le réseau ResIST (25)	36
Figure 4: Evolution de la prévalence de la syphilis entre 2005 et 2013 aux états unis chez les hommes et les femmes en fonction des groupes ethniques selon Patton (27)	38
Figure 5: Incidence de la syphilis sur une population de 100 000 habitants et incidence de la syphilis congénitale sur 100 000 naissances vivantes en chine d' après Tucker (31).....	39
Figure 6: Estimation du nombre de cas de syphilis positive au cours de la grossesse et estimation du nombre de cas de syphilis congénitale pour 100 000 naissance vivantes dans 43 pays d'Afrique en 2012 d'après Trope (29).....	42
Figure 7: Répartition mensuelle par date de consultation des cas de syphilis récente, enquête hospitalière, la Réunion, 01/01/2004 au 31/07/2008 (N=40) d'après RENAULT(42).....	45
Figure 8: répartition des femmes en fonction de leur parité	59
Figure 10: nombre de cas par an et par hôpital.....	61
Figure 11: répartition des stades de syphilis des femmes incluses dans l'étude	62
Figure 12: Répartition des types de syphilis retrouvés chez les nouveaux nés des femmes incluses dans cette étude	63
Figure 13: répartition des différents suivis des grossesses des femmes incluses dans cette étude	64
Figure 14: répartition de l'évolution des grossesses des femmes incluses dans cette étude...	65

Figure 15 : Répartitions des "conditions socio-économiques défavorables" en fonction de chaque hôpital.....	67
Figure 16: Origines géographiques des femmes incluses dans cette étude	68
Figure 17: Autres facteurs de risque recherchés dans la population de femmes incluses dans cette étude	69
Figure 18: courbe du nombres de cas en fonction des années	71
Figure 19 : Répartition mensuelle par date de consultation des cas de syphilis récente, enquête hospitalière, la Réunion, 01/01/2004 au 31/07/2008 (N=40) d'après Renault et al (42)	72
Figure 20: évolution des cas de syphilis en France entre 2000 et 2010 d'après le réseau ResIST (25)	74
Figure 21: Comparaison entre le nombre de cas par an au CHD et au GHSR avec le nombre de cas par an dans l'ensemble des hôpitaux publiques de l'île	86

Liste des abréviations :

CDC : Center for Disease Control

CHGM : Centre Hospitalier Gabriel Martin

CIA : Chemiluminescence Immunoassay

CIDDIST : Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

CMU : Couverture Mutuelle Universelle

DAV : Dispensaire Antivénérien

EIA : Treponemal Enzyme Immunoassay

FTA abs: Fluorescent Treponemal Antibody absorption test

GHER: Groupe Hospitalier Est Réunion

GHSR: Groupe Hospitalier Sud Réunion

IST : Infection sexuellement transmissible

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

RJH : Réaction de Jarisch-Herxheimer

RPR : Rapid Plasma Reagin test

SA : Semaine Aménorrhée

TPHA: *Treponema Pallidum* Haemagglutination test

VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory test

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

La syphilis est une maladie ancienne devenue jusqu'à peu de temps exceptionnelle. Cependant, depuis le début des années 2000, on note une recrudescence de cas à commencer par les pays en voie de développement mais aussi dans les pays développés. Cette épidémie n'épargne pas les femmes en âge de procréer et de plus en plus de cas de syphilis congénitale sont répertoriés. C'est ce dernier aspect plus particulièrement sur l'île de la Réunion qui est l'objet de cette étude.

Dans ce travail, après un rappel historique, clinique et biologique de la syphilis, j'expliquerai les données connues jusqu'à présent sur l'épidémiologie actuelle de syphilis et de syphilis congénitales dans les principales régions du monde et plus particulièrement autour de la Réunion.

Par la suite j'expliquerai les méthodes de mon étude qui consiste à répertorier les cas de sérologie positives chez les femmes enceintes à la Réunion entre 2003 et 2013.

J'exposerai ensuite les résultats principaux de cette étude afin de les comparer avec les données déjà publiées.

Introduction

I. La Syphilis

1. Un peu d'histoire

a) Sémantique

La dénomination de syphilis s'est imposée à la fin du XVIIIème siècle par analogie au berger Syphilius, héros d'un poème intitulé « syphilius sive morbus gallicus » de Hiéronymus Frascatorius ou Jérôme Frascator (selon les auteurs), médecin et philosophe italien. Le Berger Syphilius a offensé le soleil en renversant ses autels pour en élever un au roi Acinous dont il garde les troupeaux. Le roi soleil (Apollon) pour le punir, lui envoie le « mal vénérien » (¹).

b) Origines discutées

La syphilis, a longtemps caché ses origines comme en témoignent ses différentes appellations : « mal de Naples », « mal des Anglais » ou encore « mal des Français ». Les premiers récits relatant cette maladie sont en date du XVème siècle ou plus précisément 1494 et le siège de Naples par les armées de Charles VIII.

Longtemps, les historiens et les médecins ont cru que cette tréponématose vénérienne avait été ramenée par Christophe Colomb de son voyage aux Amériques devant la concordance entre son retour et le développement de cette maladie ainsi que la découverte de lésions d'allure syphilitique sur des collections de squelettes Amérindiens. Ils considéraient alors

¹ 1. Fracastoro G, Choulant L. Hieronymi Fracastori Syphilis sive Morbus gallicus [Internet]. Lipsiae : Apud Leopoldum Voss; 1830 [cité 9 juin 2014]. 90 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/hieronymifracast00frac>

bien distinctes la syphilis et les autres tréponématoses non vénériennes déjà connues telles que le Pian et le Bèjel (dite syphilis endémique).

Dans les années 1950, les recherches orientent plutôt vers une théorie « uniciste » des tréponématoses humaines attribuant à une seule bactérie des manifestations protéiformes en fonction des climats et aussi des comportements culturels et sociaux (2)¹. Le développement des tréponématoses non vénériennes (Pian, Bèjel et Pinta) se transmettant par contact direct serait favorisé par un climat chaud et humide, un mode de vie primitif, pauvreté, hygiène rudimentaire et l'absence de soins (2,3²). Alors qu'un climat froid et de bonnes conditions d'hygiène pousseraient le tréponème à évoluer vers une transmission vénérienne (et verticale) qui caractérise la syphilis (2-5^{3 4}).

Cette théorie a été affinée récemment grâce à la biologie moléculaire. Il a tout d'abord été montré que le Pian, la Syphilis, le Bèjel et la Pinta étaient 4 sous espèces différentes de Tréponèmes (6⁵). Puis il a été possible de créer un arbre phylogénétique des tréponématoses. Ainsi le Pian serait la plus ancienne de toutes et à partir de laquelle se seraient développées les trois autres (7⁶). La Pinta a probablement été emmenée outre atlantique par migration de l'homme via le détroit de Béring expliquant les lésions osseuses retrouvées sur des squelettes amérindiens et les nombreux foyers en Amérique centrale (2).

¹ (2) Cockburn TA. The origin of the treponematoses. Bull World Health Organ. 1961;24(2):221-8.

² (3) Willcox RR. The Evolutionary Cycle of the Treponematoses*. Br J Vener Dis. juin 1960;36(2):78-91

³ (4) Hudson EH. Treponematoses and African Slavery*. Br J Vener Dis. mars 1964;40(1):43-52.

⁴ (5) HUDSON EH. Treponematoses and Anthropology. Ann Intern Med. 1 juin 1963;58(6):1037-49.

⁵ (6) Centurion-Lara A, Molini BJ, Godornes C, Sun E, Hevner K, Van Voorhis WC, *et al.* Molecular Differentiation of *Treponema pallidum* Subspecies. J Clin Microbiol. sept 2006;44(9):3377-80

⁶ (7) Mulligan CJ, Norris SJ, Lukehart SA. Molecular Studies in *Treponema pallidum* Evolution: Toward Clarity? PLoS Negl Trop Dis. 23 janv 2008;2(1):e184

2. Généralités

La syphilis est une maladie strictement humaine à transmission vénérienne dans 95% des cas, les 5% restants correspondent à une transmission congénitale et transfusionnelle (exceptionnelle)(8¹).

C'est une maladie chronique marquée par des périodes symptomatiques permettant une classification clinique, primaire - secondaire - tertiaire et enfin neurologique. Ces phases « bruyantes » sont entrecoupées d'intervalles asymptomatique, syphilis latente.

Une autre classification est possible en fonction de la contagiosité distinguant la syphilis précoce (évoluant depuis moins d'un an à partir du premier jour du chancre) à haut potentiel de contagiosité et la syphilis tardive (évoluant depuis plus d'un an).

3. Microbiologie

L'agent infectieux responsable de la syphilis est le Tréponéma Pallidum. Cette bactérie appartient à la famille Spirochaetaceae, à l'ordre des Spirochètes (Spirochetales) et au genre tréponéma. C'est une bactérie mobile par rotation autour de son axe longitudinal possible grâce à la présence d'organelles appelées endo-flagelles(8,9²).

Elle a une forme spiralée de 6 à 15 microns de longueur pour 0.2 microns de diamètre. Cette petite taille rend sa détection par microscopie optique classique impossible et impose l'utilisation d'un microscope à fond noir en contraste de phase. Le génome complet

¹ (8) Syphilis et autres tréponomatoses. EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 24^e éd. 2014. p. 335-9

² (9) LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev. 1 janv 2006;19(1):29-49

séquencé en 1998 (10¹) retrouve un génome très petit expliquant les capacités métaboliques très limitées de *T. Pallidum* ce qui implique une grande dépendance à l'hôte pour sa survie.

Cette fragilité de *T. Pallidum* rend très difficile sa culture in-vitro, la culture se pratique donc in-vivo par infestation de lapins. Son temps de multiplication est très lent : 33 heures en moyenne (contre 20 minutes pour *E. Coli* par comparaison) pouvant expliquer le long temps d'incubation pouvant varier de 10 à 100 jours.

La chronicité de l'infection par *T. Pallidum* peut être expliquée par deux caractéristiques microbiologiques : d'une part la faible antigénicité de sa membrane externe et d'autre part, par la variabilité dans le temps de certaines protéines de surface : les protéines « tprK ».

4. Description clinique classique (8,11²,12³)

Cette description se fera selon la classification clinique qui sépare la syphilis en 4 phases symptomatiques : la syphilis primaire, secondaire, tertiaire et enfin la neuro-syphilis. Les 3 premières phases seront successives, marquées par des intervalles de syphilis latente. La neuro-syphilis peut, quant à elle, être présente à tous les stades de la maladie.

¹ (10) Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, *et al.* Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science*. 17 juill 1998;281(5375):375-88

² (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

³ (12) Dupin N, Farhi D. Syphilis. *Presse Médicale*. avr 2013;42(4):446-53

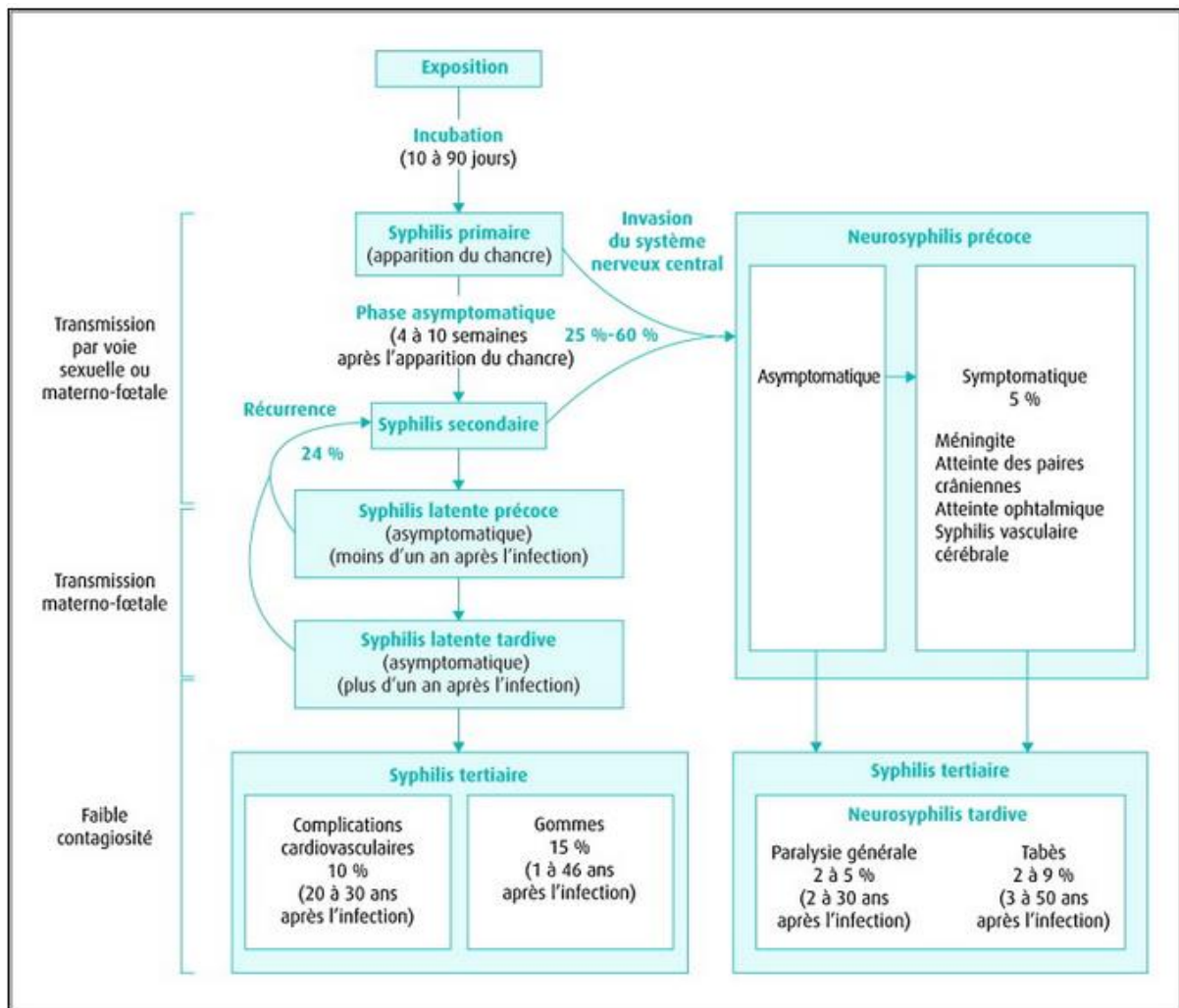


Figure 1: Histoire naturelle de la syphilis d'après GOLDEN (13¹)

a) La syphilis primaire

Comme précisé plus haut, l'incubation varie de 10 à 100 jours. Le début de l'infection cliniquement décelable est marqué par l'apparition d'un chancre en regard du point d'inoculation. Ce chancre est classiquement décrit comme indolore, mesurant de 5 à 20 mm, à la surface propre, lisse et rosée, reposant sur une base indurée (défini par l'impossibilité de

¹ (13) Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev. janv 2005;18(1):205-16

plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération à la palpation protégée) et ce chancre est unique dans 2/3 des cas.

Le chancre est accompagné de manière constante par une adénopathie satellite, non inflammatoire, uni ou bilatérale, souvent unique mais pouvant correspondre à un paquet ganglionnaire dont l'un des ganglions domine sur le plan de la taille.

Hors syphilis congénitale et syphilis transfusionnelle, le chancre est présent dans 100% des cas, cependant sa localisation parfois profonde (col utérin, rectale, buccale...) explique qu'il puisse ne pas être retrouvé à l'examen clinique initial.

Ce chancre évolue naturellement vers une cicatrisation en une à trois semaines ou en quelques jours en cas d'antibiothérapie adaptée.

b) La syphilis secondaire (14¹)

La syphilis secondaire, phase de dissémination septicémique de *Treponema pallidum* apparaît environ 6 semaines après le chancre, soit à peu près 2 mois après le contagé. Elle peut coexister avec le chancre d'inoculation (on parle alors de syphilis primo-secondaire). Elle peut persister jusqu'à 6 mois et les récurrences cutanéomuqueuses surviennent dans l'année suivante (cf. supra). Elle est plus fréquente chez les femmes et les hommes homosexuels (chancres cachés).

Elle est marquée par une éruption cutanée polymorphe (« la grande simulatrice ») quasi constante (90 %) et des signes généraux et locaux.

L'éruption cutanée évolue en deux phases successives, la première, dite phase cutanée précoce ou encore « roséole » est caractérisée par des macules de 3 à 10 mm de diamètre

¹ (14) Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev. janv 2005;18(1):205 - 16

non prurigineuses à bord régulier de couleur rose pâle (fleur de pêcher) dont la topographie prédomine sur le tronc et la base des membres. Cette « première floraison » apparaît entre la septième et la dixième semaine après l'inoculation, elle peut donc coexister avec le chancre et disparaît en un à deux mois sans desquamation ni pigmentation (sauf parfois le « collier de vénus » à la base du cou). La discrétion des lésions, la régression spontanée et la possible absence de signes généraux expliquent que cette roséole passe souvent inaperçue.

La deuxième phase dite éruption cutanée tardive apparaît entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois après le contagé. Elle correspond à des papules rouges, sombres, cuivrées, à base indurée de 3 à 5 mm de diamètre. Ces lésions dites « syphilides » parfois squameuses s'étendent à l'ensemble du tronc et peuvent classiquement mais inconstamment se retrouver sur la paume des mains et la plante des pieds. Ces lésions sont très contagieuses quand elles siègent en région périnéale ou inguinale. La durée de cette « deuxième floraison » peut atteindre 6 mois et une récurrence les mois suivants est possible.

Ces deux éruptions peuvent être associées à des signes généraux tels qu'une fébricule, des arthralgies, des poly-adénopathies fermes, indolores (classiquement localisées en regard des chaînes trapéziennes ou au niveau épitrochléen) ou encore des céphalées mais aussi d'autres signes plus spécifiques tels que les plaques muqueuses. Celles-ci correspondent à des lésions maculo-papuleuses arrondies à limite nette, indolores, qui peuvent devenir érosives ou végétantes selon la localisation. Elles sont contemporaines de la roséole et des syphilides papuleuses ; elles sont très contagieuses et peuvent durer plusieurs mois. Elles touchent la langue (« plaques fauchées » car les papilles y sont abrasées comme fauchées), le pharynx et le larynx (raucité de la voix), la commissure labiale (fausse perlèche) et les organes génitaux externes.

L'alopecie est inconstante, exceptionnellement diffuse, le plus souvent en clairière temporo occipitale sur cuir chevelu intact survenant entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois.

c) La syphilis tertiaire

C'est l'évolution d'environ 10 % des syphilis non traitées et apparaît jusqu'à trente ans après l'infection initiale. Elle est caractérisée par la survenue d'un granulome épithélioïde et gigantomaculaire réactionnel au tréponème. La traduction clinique est une lésion nommée « gomme » qui correspond à des lésions granulomateuses avec endartérite, nécrose caséuse, destruction et fibrose. Cette phase associe essentiellement des atteintes cutanéomuqueuses, cardiovasculaires (aortite) et neurologiques (ces deux dernières faisant toute la gravité de la maladie) ; on retrouve aussi des atteintes osseuses (ostéochondrite des os longs avec tibia en « lame de sabre »), rénales et hépatiques.

A ce stade, le mécanisme lésionnel étant plus d'ordre de l'hypersensibilité retardée, la contagiosité est de plus en plus faible.

d) La neurosyphilis

Elle peut être présente à tous les stades de la maladie à l'exception du stade primaire et est classiquement regroupée en deux entités : la neurosyphilis asymptomatique et la neurosyphilis symptomatique. Le diagnostic est confirmé par la ponction lombaire

- Neurosyphilis symptomatique

Elle concerne 5 à 10% des sujets non traités et survient de 1 mois à 30 ans après le chancre.

On distingue :

- La forme précoce qui donne un tableau clinique de méningite, d'atteinte des paires crâniennes, et une atteinte ophtalmique fréquente
- La forme tardive se manifestant classiquement par : le tabès, les gommès et la paralysie générale mais plus fréquemment par : troubles du comportement, troubles de la mémoire et désorientation temporo-spatiale, aréflexie pupillaire à la lumière (mais présente à l'accommodation).

- Neurosyphilis asymptomatique

Elle est définie par des anomalies biologiques isolées du LCR. Aucune valeur pronostique péjorative chez le sujet immunocompétent, celle-ci est par contre discutée chez les sujets immunodéprimés. Il n'y a pas d'indication à la rechercher par une ponction lombaire en l'absence de signes neurologiques, ophtalmologiques ou de syphilis tertiaire.

e) La syphilis latente (11¹)

Entre chacune des phases de syphilis décrites ci-dessus s'intercalent des phases asymptomatiques avec persistance des sérologies positives. Elles sont dites phases de syphilis latentes. Il en existe deux types :

- La syphilis latente précoce, elle peut être retenue si l'on peut documenter dans les 12 mois précédents une séroconversion ou un titre tréponémique multiplié par 4, des symptômes indiscutables d'une syphilis primaire ou secondaires, une syphilis précoce documentée chez un partenaire sexuel. Cette phase est encore très contagieuse.

¹ (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

- La syphilis latente tardive, correspond à la même définition mais après un délai arbitrairement défini de un an. Celle-ci pouvant déboucher vers une syphilis tertiaire.

5. Diagnostic biologique^(8¹,11²,15³)

a) *Diagnostic direct*

Possible uniquement sur les lésions primaires et secondaires ainsi que pour la syphilis congénitale, il est fait grâce à la mise en évidence sur microscope à fond noir de bactéries mobiles spiralées évocatrices de *Treponema Pallidum*.

Il a pour avantage une positivité parfois plus précoce que les sérologies, un diagnostic de certitude pour les lésions pénéennes et la rapidité de son exécution. Mais sa réalisation nécessite la présence sur le lieu de consultation d'un praticien formé, de plus la sensibilité de la méthode est faible en cas de prise d'antibiotiques ou d'antiseptiques et sa spécificité est mauvaise pour toute lésion de localisation autre que pénienne suite à la présence de spirochètes commensaux.

D'autres tests diagnostiques sont possibles, immunofluorescence directe – PCR - culture après inoculation chez le lapin - coloration argentique sur biopsie, mais peu réalisés en pratique courante.

¹ (8) Syphilis et autres tréponomatoses. EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 24^e éd. 2014. p. 335-9

² (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

³ (15) Janier M, hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potocnik M, *et al.* 2014 European Guideline on the management of Syphilis. 2014

b) Diagnostic sérologique

Il repose sur l'association d'un test non tréponémique non spécifique à un test tréponémique dit spécifique.

- Les tests non tréponémiques

Dits aussi tests non spécifiques, ils vont avoir pour but la recherche d'un phospholipide libéré par l'endothélium au cours de la vascularite syphilitique. Les deux tests couramment utilisés sont des tests d'agglutination : VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory test) et RPR (Rapid Plasma Reagin test). Ce sont des tests simples, rapides et peu onéreux se positivant dès la 4^{ème} semaine après le contagé soit 5 à 10 jours après le chancre. Ils permettent d'obtenir un titre d'anticorps en diluant le sérum du malade. Le titre est l'inverse de la dernière dilution considérée comme positive. L'évolution de ce titre reflète l'évolution de la maladie, avec un titre maximal en phase secondaire puis en l'absence de traitement, diminution progressive jusqu'en phase latente tardive. De même, la décroissance du VDRL est le principal critère de surveillance après traitement. Les limites de ces tests sont leur faible spécificité et donc le nombre de faux positifs avec notamment la grossesse ce qui explique la difficulté d'interprétation des sérologies syphilitiques au cours de celle-ci.

- Les tests tréponémiques

Ce sont des tests dits spécifiques, ils recherchent un antigène tréponémique. Les deux plus couramment utilisés sont le TPHA, le FTA.

Le TPHA (*T. pallidum* Haemagglutination test) :

Test simple d'utilisation, de bonne sensibilité et de bonne spécificité, un TPHA négatif (sauf dans les jours suivants le chancre) élimine une syphilis. Par contre on ne note pas de

corrélation entre le titre et l'évolution de la maladie et le TPHA reste souvent positif à vie, on parlera alors de cicatrice sérologique.

Le FTAabs (Fluorescent Treponemal Antibody absorption test):

Test d'immunofluorescence indirect, dont la lecture se fait au microscope à fluorescence impliquant donc un laboratoire bien équipé. Le FTA IgM est notamment utilisé chez le nourrisson en cas de TPHA et VDRL positifs. Sa positivité indique une syphilis évolutive, mais pas forcément une syphilis récente. La lourdeur de ce test et la subjectivité de sa lecture le font progressivement abandonner et son intérêt pour la syphilis congénitale n'est plus reconnu par le CDC (center for diseases contrôle).

Le CIA (Chemiluminescence Immunoassay), l'EIA (Treponemal Enzyme immunoassay) et le Western Blot :

Ces trois tests ont une excellente sensibilité et une excellente spécificité et ont surtout l'intérêt d'être automatisables. Cependant ils ont un coût plus élevé que le TPHA et ne sont pas quantitatifs. L'EIA comprend notamment les tests ELISA.

Les tests rapides :

Tests peu fiables, mais utiles notamment chez la femme enceinte en cas de plateau technique éloigné afin de prévenir les syphilis congénitales

- Interprétation sérologiques

En pratique courante en France, le dépistage s'effectue dans par l'association du Dosage du TPHA et du VDRL. L'interprétation des sérologies peut se résumer par le tableau et l'illustration suivants :

Tableau I : Interprétation des résultats des différentes sérologies utilisées en pratique courante d'après le guide des examens spécialisés du laboratoire CERBA (16¹)

VDRL	TPHA	FTA	IgM	Western blot		Interprétation
			EIA	IgG	IgM	
Négatif	Négatif	200–400	Positif	Négatif ou positif	Positif	Syphilis primaire débutante
2–8	80–1 280	800–3 200	Positif	Positif	Positif	Syphilis primaire évoluée
16–4 096	10 240–81 920	12 800–25 600	Positif ou négatif	Positif	Positif ou négatif	Syphilis secondaire
8–32	1 280–10 240	3 200–12 800	Négatif	Positif	Négatif	Syphilis latente non traitée
16–128	10 240–163 840	3 200–25 600	Positif ou négatif	Positif	Négatif ou positif	Syphilis tertiaire évolutive
0–4	160–1 280	400–3 200	Négatif	Positif	Négatif	Cicatrice sérologique, anticorps résiduels

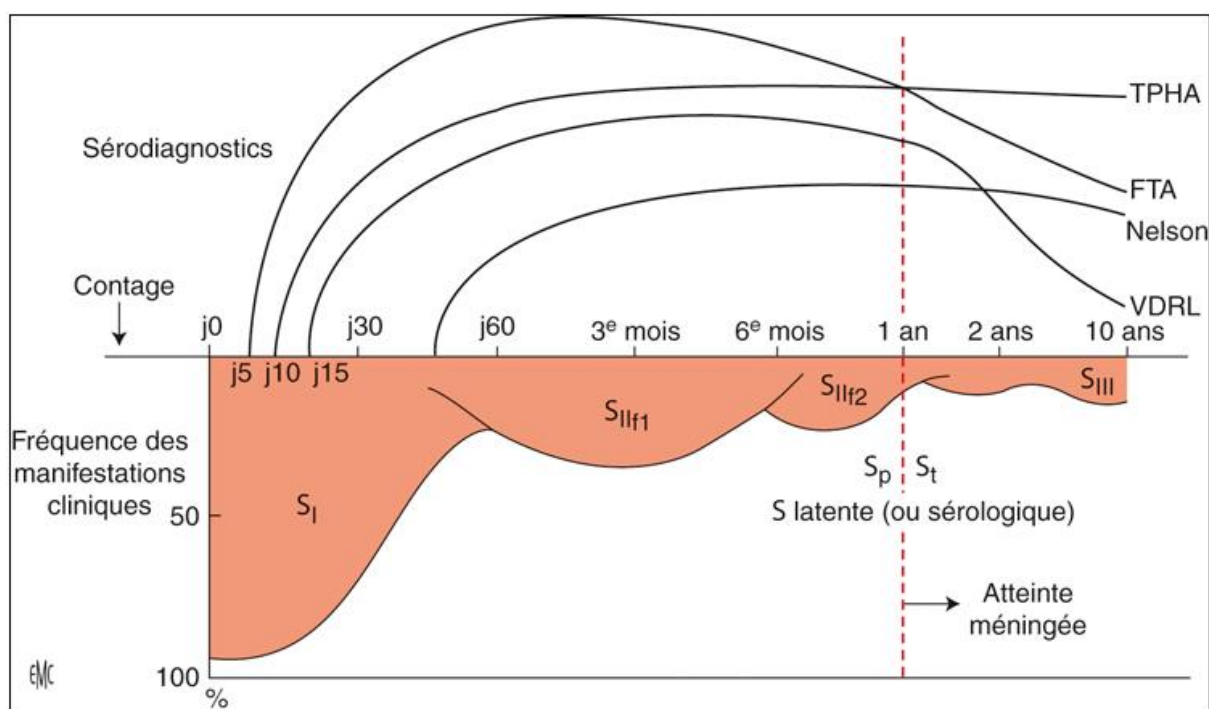


Figure 2 : Évolution des syphilis non traitées d'après Jannier et al (11²). S : syphilis ; I : primaire ; II : secondaire ; II_{f1} : secondaire de première floraison ; II_{f2} : secondaire de deuxième floraison ; III : tertiaire ; p : précoce ; t : tardive ; j0 : premier jour du chancre ; TPHA : Treponema pallidum haemagglutination assay ; FTA : fluorescent treponemal antibody ; VDRL : venereal disease research laboratory .

6. La syphilis congénitale (8³,11,17⁴)

La syphilis congénitale est la conséquence du passage Trans placentaire de *Tréponéma*

Pallidum. Celui-ci est possible à partir de la neuvième semaine de gestation, soit la onzième

¹ (16) Guide des examens spécialisés - Laboratoire CERBA [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.lab-cerba.com/index.php/fr/espace-medecin/guide-des-examens-specialises>

² (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

³ (8) Syphilis et autres tréponomatoses. EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 24^e éd. 2014. p. 335-9

⁴ (17) Nizard J, Benoist G. Syphilis et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 2008;37:29-33

semaine d'aménorrhée mais le plus souvent à partir de la seizième semaine d'aménorrhée.

Le risque de transmission est considéré comme nul en cas de syphilis évoluant depuis plus de 8 ans chez la mère. Cette transmission en l'absence de traitement survient dans 30 à 60% des cas (17¹).

La mortalité fœtale est de 50% en cas de syphilis maternelle symptomatique récente et de 20% en cas de syphilis latente (17).

Pour les nouveaux nés, en cas de syphilis récente symptomatique, 50% font une syphilis congénitale symptomatique et pour 25% la sérologie se négative. En cas de syphilis maternelle latente récente, on retrouve 20% de prématurité et 40% de syphilis congénitale. En cas de syphilis latente ou symptomatique tardive, la mortalité fœtale est nulle mais on retrouve 10% de prématurité et 10% de syphilis congénitale.

Sur le plan des manifestations fœtales et du nouveau-né, on distingue la syphilis fœtale, la syphilis congénitale précoce, la syphilis congénitale tardive et les lésions séquellaires.

a) La syphilis fœtale (11²,17,18³)

Son évolution est souvent mortelle. Le diagnostic peut se faire intra-utéro retrouvant : splénomégalie, hépatomégalie, intestin hyperéchogène, signes d'occlusion intestinale, hydrops fœtal, pneumonie interstitielle, ostéochondrite, pancytopénie. Ces signes non spécifiques s'associent à des signes négatifs tels que : placenta normal (ou simplement épaissi) , liquide amniotique en quantité et de morphologie normale.

¹ (17) Nizard J, Benoist G. Syphilis et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 2008;37:29-33

² (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

³ (18) Narducci F, Switala I, Rajabally R, Decocq J, Delahousse G. [Maternal and congenital syphilis]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 1998;27(2):150-60

L'échographie doit être renouvelée après traitement, la disparition des signes échographiques après 3 semaines est un gage d'efficacité thérapeutique. Une prise en charge thérapeutique précoce pendant la grossesse permet de réduire considérablement (90% à 16 SA) la mortalité périnatale.

b) La syphilis congénitale précoce

Elle correspond à toutes les syphilis diagnostiquées entre la naissance et 2 ans. C'est l'équivalent congénital de la syphilis secondaire ; elle associe donc les mêmes signes cutanés, osseux, méningés et atteintes viscérales diverses. On note par ailleurs, une rhinite crouteuse intense bilatérale, précédant les signes cutanés de une à deux semaines, très destructive et à l'origine de séquelles importantes. Rhinite par ailleurs riche en tréponème pallidum permettant donc un diagnostic direct rapide.

Une hépatosplénomégalie est fréquente, et peut parfois s'accompagner d'une hépatite cholestatique, d'un ictère cutanéomuqueux et d'une pancytopénie.

c) La syphilis congénitale tardive

Elle se révèle après l'âge de 2 ans et est l'équivalent congénital de la syphilis tertiaire. Seules 40% des formes sont symptomatiques.

Les signes cliniques associent anomalies des incisives, anomalies oculaires (kératites, chorioretinites pouvant évoluer vers la cécité), méningite (le plus souvent uniquement biologique) ; l'atteinte de l'oreille interne est rare mais peut évoluer jusqu'à la surdité.

d) Classification de CDC d'Atlanta

Le Center for Disease Control (CDC) d'Atlanta propose deux types de cas :

- Les cas de syphilis « probable » : Syphilis récente non traitée ou traitée depuis moins d' 1 mois avant l'accouchement chez la mère ou sérologie tréponémique positive chez l'enfant et au moins un signe clinique évocateur de la syphilis (hépatosplénomégalie, rash cutané, condylomata, rhinite persistante, ictère cholestatique non lié à une atteinte hépatique malformative, métabolique, virale ou parasitaire, pseudo paralysie, anémie, œdème dans un contexte d'ascite ou du a un syndrome néphrotique)
- Les cas de syphilis congénitale confirmée : Mise en évidence du *Treponema pallidum* par examen microscopique à fond noir, par PCR ou par immunofluorescence directe à l'aide des anticorps anti-treponémiques marqués (DFA-TP) dans les prélèvements des lésions cutanéomuqueuses, du placenta, ou du cordon ombilical chez un bébé en vie ou en post mortem

e) Diagnostic biologique

- Pendant la grossesse (19¹)

L' HAS recommande une sérologie syphilis avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée au décours de la première consultation de suivi de la grossesse. La sérologie la plus couramment utilisée est le dosage combiné de TPHA et VDRL.

¹ (19) Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007

En cas de situation à risque (rapport sexuel non protégé avec un nouveau partenaire après le premier dépistage), l' HAS recommande de renouveler le dépistage au cours du 3^{ème} trimestre.

En cas d'absence de dépistage au cours de la grossesse, il devra être effectué autour de l'accouchement et il doit être systématique chez toute femme aux antécédents de fausse couche spontanée ou d'enfant mort-né.

- Après l'accouchement

Surveillance de la décroissance des sérologies syphilitiques chez le nouveau-né et recherche de signes cliniques notamment cutanés et ORL (rhinite crouteuse) en faveur d'une syphilis congénitale précoce.

FTA abs avec recherche d'IgM, leur présence affirme le diagnostic et leur absence associée à une décroissance des VDRL infirme le diagnostic de syphilis congénitale

7. Traitement(8¹,11²,15³)

Le tréponème possède un temps de division très lent : 33 heures en cas de syphilis précoce et plusieurs jours en cas de syphilis tardive. Le traitement devra donc maintenir des taux d'antibiotiques tréponémicides pendant 10 jours pour les syphilis précoces et jusqu'à 30 jours pour les syphilis tardives.

¹ (8) Syphilis et autres tréponomatoses. EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 24^e éd. 2014. p. 335-9

² (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

³ (15) Janier M, hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potocnik M, *et al.* 2014 European Guideline on the management of Syphilis. 2014

a) Traitement en fonction des stades de syphilis

La pénicilline G est l'antibiotique de référence qui plus est sous forme retard par voie IM.

Cependant, en cas d'allergie, les cyclines peuvent être utilisées sous forme de chlorhydrate de tétracycline (seule cycline ayant été étudiée) ou de doxycycline.

- En cas de syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce)

Une unique injection de benzathine-pénicilline G de 2,4 million d'unités en intra musculaire. En cas de contre-indication aux pénicillines ou aux injections intramusculaires, l'alternative est la tétracycline 500 quatre prises per os ou doxycycline 100mg, deux prises par jour pendant 15 jours.

- En cas de syphilis tardive (tertiaire ou latente tardive)

3 injections de benzathine-pénicilline G de 2,4 million d'unités en intra musculaire à une semaine d'intervalle. En cas de contre-indication aux pénicillines ou aux injections intramusculaires, une alternative consiste en la prise de tétracycline 500 quatre prises per os ou doxycycline 100 mg, deux prises par 24 heures pendant 28 jours.

- En cas de neurosyphilis

Penicilline G, 18 à 24 millions d'unités par 24 heures en 6 injections intraveineuses pendant 14 à 21 jours. Seule la pénicilline G par voie intraveineuse permet d'assurer des concentrations tréponémicides dans le liquide céphalorachidien. Il n'existe donc pas d'alternative en cas d'allergie.

- En cas de syphilis pendant la grossesse (17¹,20²)

Traitement identique en fonction du type de syphilis. En cas d'allergie à la pénicilline, les deux alternatives sont : la désensibilisation à la pénicilline ou l'érythromycine, 2 g par jour pendant 15 jours. La réaction de Jarisch-Herxheimer (détaillée au paragraphe suivant) n'est pas plus fréquente pendant la grossesse (45% des sujets en moyenne) mais peut provoquer des contractions utérines et donc un risque d'accouchement prématuré. Il n'y a cependant aucune recommandation en faveur d'une prise en charge spécifique ou d'hospitalisation de ces femmes. Il convient juste de les informer sur cette réaction et de leur proposer une consultation en cas de doute.

b) La réaction de jarisch-Herxheimer (RJH) (11³,20,21⁴)

Décrite initialement en 1895 par Adolf Jarisch suite au traitement par mercure de patients porteur d'une syphilis secondaire, son mécanisme demeure encore peu connu.

Probablement secondaire à une augmentation des taux d'IgG et d'IgM contenant un complexe immun circulant. Cette augmentation serait déclenchée par un antigène provenant du tréponème suite à la destruction de celui-ci par l'antibiothérapie.

Cette réaction n'est pas spécifique à la syphilis, on la retrouve dans d'autres maladies infectieuses telles que la maladie de Lyme ou la leptospirose.

¹ (17) Nizard J, Benoist G. Syphilis et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 2008;37:29-33

² (20) Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol. mars 1990;75(3 Pt 1):375-80

³ (11) Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10]

⁴ (21) Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BSN. The Jarisch-Herxheimer reaction: Revisited. Travel Med Infect Dis. juill 2013;11(4):231-7

- Clinique

La RJH survient classiquement 2 à 8 heures après la première dose d'antibiotique et s'amende spontanément en 24 heures. Cliniquement, le début de la réaction est marqué par un syndrome fébrile (39-42°) et un syndrome pseudo grippal : frisson, céphalées, pharyngite, adénopathies. Par la suite, en fonction du stade de la syphilis, il se produit une exacerbation des symptômes, en cas de syphilis primaire, œdème et ulcération autour du chancre, en cas de syphilis secondaire, réapparition ou exacerbation des lésions cutanées ; en cas de syphilis tertiaire, majoration des différents symptômes induits par la syphilis. En cas de RJH au cours de la grossesse il y a majoration du risque de menace d'accouchement prématuré. Chez l'enfant de moins de six mois atteint de syphilis congénitale, il y a outre l'exacerbation de ces symptômes un risque majoré de décès.

Les complications de la RJH se retrouvent principalement chez les patients présentant une neurosyphilis. Elles sont à type de convulsion, coma, accident vasculaire cérébral. En cas d'atteinte cardiovasculaire de la syphilis tertiaire, il a été décrit des cas d'arrêt cardiaque ou de rupture d'anévrisme aortique.

- Prise en charge

Etant donné sa résolution rapide et spontanée, la RJH ne nécessite pas de prise en charge spécifique mis à part un traitement symptomatique de la fièvre par Paracétamol. En cas de neurosyphilis ou d'atteinte cardiovasculaire de la syphilis tertiaire, la RJH peut être atténuée par une administration conjointe à l'antibiothérapie de prednisolone à la dose de 0,5 mg/kilo la veille et les trois premiers jours de traitement.

En cas de syphilis au cours de la grossesse, le traitement est symptomatique et il n'y a pas d'indication d'hospitalisation ou de prise en charge spécifique.

II. Epidémiologie

1. La lutte contre la syphilis congénitale, un objectif de l'OMS

a) Le rapport de 2007(22¹)

A partir de 2007, l'OMS s'est fixé comme objectif prioritaire l'éradication de la syphilis congénitale dans le monde. L'OMS estimait alors que 2 millions de grossesses étaient concernées chaque année, que 25% d'entre elles aboutissaient à un enfant mort-né ou à une fausse couche spontanée et que dans 25% des cas également, l'enfant naissait avec une insuffisance pondérale ou souffrait d'une infection périnatale grave, deux facteurs associés à un risque accru de décès périnatal.

La syphilis a pour particularité d'être peu coûteuse au dépistage et au traitement et la syphilis congénitale est l'une des rares infections néonatales évitable via un dépistage et un traitement précoce. De plus l'infection récente par la syphilis augmente la contagiosité par le VIH au cours d'un rapport sexuel non protégé, ainsi la lutte contre la syphilis s'inscrit aussi dans le cadre de la lutte contre le VIH.

L'OMS propose donc :

- Des soins prénataux au début de la grossesse pour toutes les femmes, avec dépistage universel de la syphilis et traitement rapide des cas
- Le traitement de tous les partenaires sexuels des femmes infectées, la promotion de l'utilisation du préservatif pendant la grossesse et une action de conseil auprès de toutes les femmes sur les moyens d'éviter l'infection

¹ (22) Department of Reproductive Health and Research. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. World Health Organ. 2007

- L'administration à tous les nouveaux nés dont la mère a présenté une positivité au test RPR d'une dose unique de pénicilline à titre prophylactique

Tableau II: Séroprévalence estimée de la syphilis dans le monde entre 1997 et 2003 d'après l'OMS (22¹)

Région de l'OMS	Pays	Nombre d'études	Nombre de femmes soumises à un test	Séroprévalence parmi les femmes enceintes (%)
Afrique	Afrique du Sud	1	271	8,40
	Bénin	28	18 790	1,68
	Burkina Faso	3	17 322	0,21
	Caméroun	10	6 306	2,81
	Côte d'Ivoire	1	1 201	1,30
	Ethiopie	3	3 582	2,74
	Ghana	31	28 082	0,40
	Kenya	4	14 694	2,29
	Malawi	42	32 752	3,67
	Mali	1	549	2,00
	Nigeria	13	68 930	2,35
	Ouganda	2	2 379	6,49
	Sénégal	21	10 463	0,41
	Zimbabwe	2	6 967	0,76
Amériques	Argentine	1	1 056	1,61
	Brésil	4	4 203	2,15
	Guatemala	1	1 170	0,09
	Haïti	16	7 710	5,75
Asie du Sud-Est	Bangladesh	2	508	2,57
	Inde	1	600	1,00
	Indonésie	1	395	0,80
Europe	Azerbaïdjan	1	407	1,70
	Finlande	1	59 112	1,50
Méditerranée orientale	Somalie	4	1 538	0,91
	Soudan	1	800	1,50
Pacifique occidental	Chine	6	126 032	0,44
	Malaisie	1	1 070	0,30
	Papouasie-Nouvelle-Guinée	1	5 385	7,10
	République de Corée	4	7 126	0,11
	Samoa occidentale	1	441	0,40
	Vanuatu	7	1 611	2,42
Total		215	431 452	

¹ (22) Department of Reproductive Health and Research. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. World Health Organ. 2007

b) Le rapport de 2012 (23¹)

Il reprend les grandes lignes du rapport de 2007 en insistant sur le fait que la transmission verticale de la syphilis est relativement simple à éliminer et très peu onéreuse au niveau du diagnostic et du traitement. Cette démarche de diagnostic et de traitement systématique est donc faisable dans tous les pays y compris ceux les moins riches.

De plus, 12 pays ont été reconnus comme hautement prioritaires pour l'élimination de la syphilis congénitale en raison de la charge de morbidité importante représentée par cette maladie : la Chine, le Ghana, le Honduras, l'Indonésie, le Mozambique, le Myanmar, la Papouasie-Nouvelle-Guinée, la République centrafricaine, la République-Unie de Tanzanie, l'Uruguay, la Zambie et MADAGASCAR.

2. Résurgence de la syphilis dans les pays à hauts revenus

a) En France (24², 25³)

- La syphilis

Jusqu'aux années 1990, en France, grâce à des nombreuses campagnes de dépistage et de traitement ainsi qu'à de nombreuses campagnes de prévention contre le VIH, le taux de syphilis n'a cessé de décroître jusqu'à ce que cette infection devienne exceptionnelle.

A partir de novembre 2000, une recrudescence des cas de syphilis a pu être observée principalement à Paris mais aussi dans plusieurs villes de province (Nice et Lille). Elle a pu

¹ (23) Department of Reproductive Health and Research. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. World Health Organ. 2012

² (24) Weissenburger S, Rosolen B, Mahé A, De Briel D, Mohseni-Zadeh M, Martinot M. P-12: Épidémiologie et parcours de soins des cas de syphilis. Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):85

³ (25) réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5

être mise en évidence par une étude d'E. Couturier entre 2000 et 2001 dont voici les principaux résultats. A Paris, dans les 5 dispensaires antivénériens (DAV) participant à l'étude, 4 syphilis avaient été diagnostiquées en 1998 contre 28 en 2000. Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 mai 2001, 78 cas de syphilis précoce ont été déclarés. 77 de ces cas étaient de sexe masculin et 85% étaient homo ou bisexuels. Cinquante-trois pourcent de ces patients étaient co-infectés par le VIH.

Par ailleurs, une étude rétrospective dans un centre hospitalier universitaire alsacien entre 2003 et 2012 (24¹) montre une augmentation des cas de syphilis notamment à partir de 2006 (4 cas en 2006 pour 14 cas en 2010). La population (59 cas) était essentiellement homosexuelle (50.9%) et séropositive pour le VIH (54.2%).

Suite à cette résurgence constatée en 2000, un réseau de surveillance des IST et notamment de la syphilis a été mis en place nommé « RésIST ». Ce réseau couvre l'ensemble de la France métropolitaine et aussi les DOM. Les informations sont recueillies via : Centres de dépistages des IST, Centres de dépistage gratuits et anonymes, médecins hospitaliers ou médecins libéraux.

Ce réseau RésIST a permis de mettre en évidence un taux relativement stable des cas de syphilis (entre 2007 et 2010) mais une modification de la population atteinte. En effet, la co-infection VIH qui représentait plus de 50% des cas en 2000 ne représente plus que 35% des cas en 2010, ce qui peut laisser penser que cette épidémie de syphilis s'étend vers un groupe

¹ (24) Weissenburger S, Rosolen B, Mahé A, De Briel D, Mohseni-Zadeh M, Martinot M. P-12: Épidémiologie et parcours de soins des cas de syphilis. Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):85

de personnes à « moins grand risque sexuel » (25¹). Cependant la part des hommes hétérosexuels est restée relativement stable : 12.2 % entre 2000 et 2007 et 11.3% en 2010.

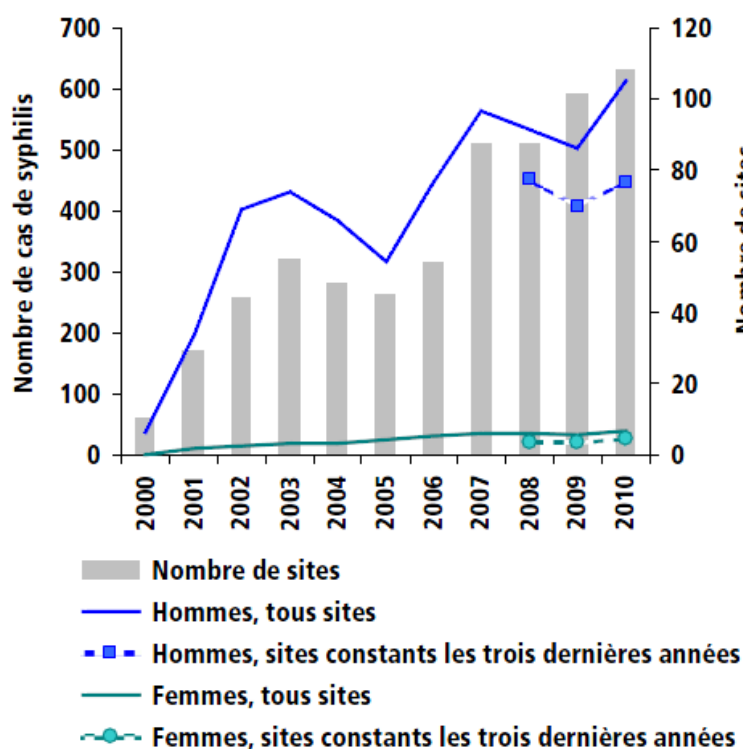


Figure 3: évolution des cas de syphilis en France entre 2000 et 2010 d'après le réseau ResIST (25)

- La syphilis congénitale (25,26²)

Malgré une population majoritairement masculine et homosexuelle retrouvée dans les résultats du réseau RésIST, on note tout de même des cas de syphilis chez la population féminine avec 5,2% de femmes entre 2000 et 2007 soit 152 femmes, toutes hétérosexuelles (25).

Devant ces cas de syphilis chez des femmes hétérosexuelles en âge de procréer, une recrudescence de la syphilis congénitale est donc à craindre.

¹ (25) réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5

² (26) PEREL C, GALLAY A, GOULET V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? : enquête à partir du PMSI (2005-2007) [Internet]. 2011. pp. 298-300 p. Disponible sur: http://mediatheque.lecrisp.net/index.php?lvl=notice_display&id=84733

Un état des lieux sur la population française a donc été réalisé entre 2005 et 2007 à partir de la base nationale du Programme de Médicalisation du Système d' Information (PMSI) (26¹). Cette étude retrouve sur cette période un total de 16 cas de syphilis congénitale dont 8 cas probables et 8 cas confirmés (4 en 2005, 6 en 2006 et 6 en 2007). Sur 12 des 16 cas, on notait des conditions socio-économiques précaires. La prévalence de la syphilis congénitale en France est donc estimée à 0,7 par 100 000 naissances en 2007.

b) Aux états unis (27²)

- Syphilis

Aux états unis, le CDC (center for disease contrôle) a effectué une étude épidémiologique entre 2005 et 2013 (27) retrouvant une augmentation de la prévalence de la syphilis primaire et secondaire passant de 2,9 cas pour 100 000 habitants en 2005 à 5,3 cas par 100 000 habitants en 2013. Les cas en 2013 étaient en majorité des hommes (91,1%). Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (MSM) étaient la population la plus à risque, ils représentaient, en 2012, 83,9% des cas de syphilis primaire et secondaire.

¹ (26) PEREL C, GALLAY A, GOULET V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? : enquête à partir du PMSI (2005-2007) [Internet]. 2011. pp. 298-300 p. Disponible sur: http://mediatheque.lecrips.net/index.php?lvl=notice_display&id=84733

² (27) Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 9 mai 2014;63(18):402-6

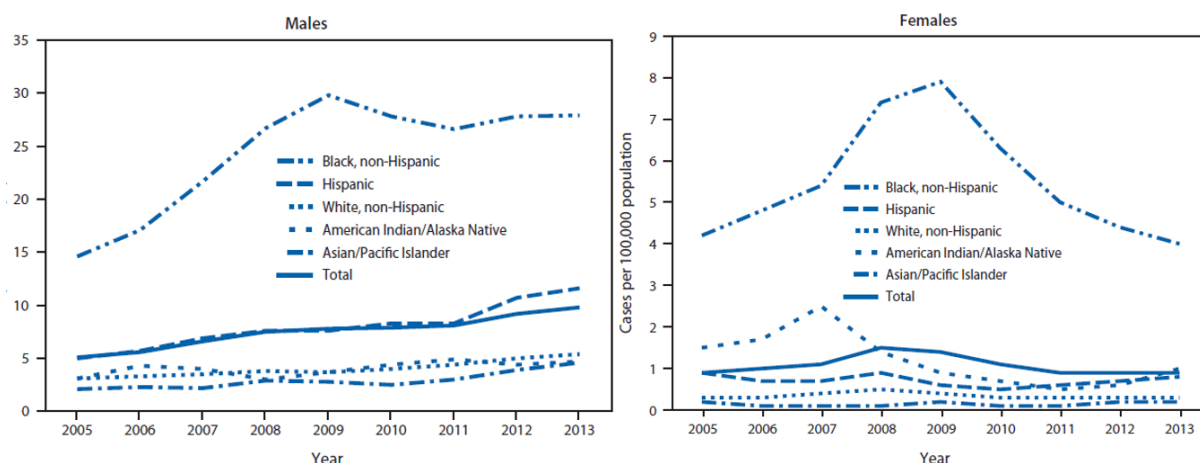


Figure 4: Evolution de la prévalence de la syphilis entre 2005 et 2013 aux états unis chez les hommes et les femmes en fonction des groupes ethniques selon Patton (27¹)

- Syphilis congénitale

Parallèlement à cette étude, le CDC a étudié les données nationales de surveillance entre 2003 et 2008 (28²). Ce rapport explique qu'après une période de 14 ans de déclin, la prévalence de la syphilis congénitale a augmenté de 23% en 3 ans pour passer de 8.2 cas pour 100 000 naissances vivantes en 2005 à 10,1 cas pour 100 000 naissances vivantes en 2008.

3. Le cas des pays émergents (29³)

a) En Chine

En chine, où la syphilis était considérée comme éradiqué en 1964 (30⁴), cette résurgence est plus importante que dans n'importe quel autre pays. Comme en témoigne l'illustration suivante, l'incidence de la syphilis a augmenté de manière exponentielle depuis 2005 et il en

¹ (27) Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 9 mai 2014;63(18):402-6

² (28) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis - United States, 2003-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 avr 2010;59(14):413-7

³ (29) Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. Expert Rev Anti Infect Ther. juin 2014;12(6):705-14

⁴ (30) Cohen MS, Henderson GE, Aiello P, Zheng H. Successful eradication of sexually transmitted diseases in the People's Republic of China: implications for the 21st century. J Infect Dis. oct 1996;174 Suppl 2:S223-9

a été de même avec la syphilis congénitale (31¹). Les deux populations à risque identifiées étaient les hommes homosexuels et les travailleurs du sexe. Cependant la recrudescence des syphilis congénitales montre que les femmes en âge de procréer ne sont pas exemptes de cette épidémie.

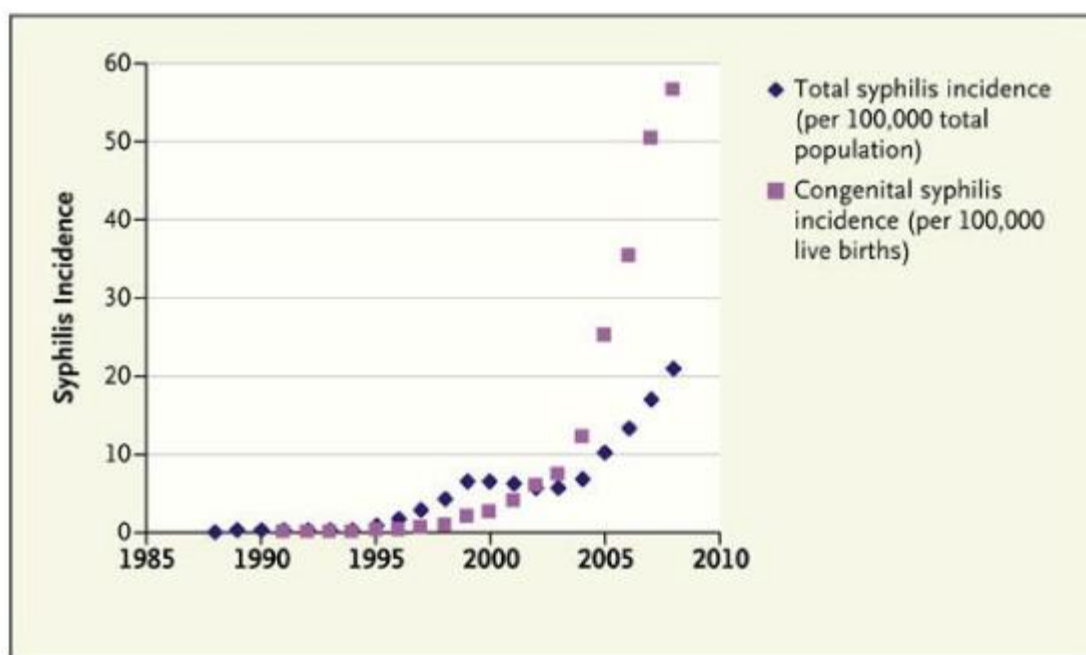


Figure 5: Incidence de la syphilis sur une population de 100 000 habitants et incidence de la syphilis congénitale sur 100 000 naissances vivantes en chine d' après Tucker (31)

b) Au Brésil

Entre 2011 et 2012, une vaste étude rétrospective sur 23 894 femmes a été réalisée afin de déterminer la prévalence de la syphilis au décours de la grossesse et ses caractéristiques épidémiologiques (32²).

Les critères d'inclusion dans le groupe « syphilis au cours de la grossesse » étaient :

¹ (31) Tucker JD, Chen X-S, Peeling RW. Syphilis and Social Upheaval in China. N Engl J Med. 2010;362(18):1658-61

² (32) Domingues RMSM, Szwarcwald CL, Junior S, Borges PR, Leal M do C, Domingues RMSM, *et al.* Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study. Rev Saúde Pública. oct 2014;48(5):766-74

- Test sérologique réactif sur le dossier de maternité ou dossier médical de l'hôpital, indépendamment des valeurs du titrage
- Diagnostic de la syphilis sur le dossier de maternité ou le dossier médical de l'hôpital
- Grossesse évoluant vers une syphilis congénitale

La prévalence de la syphilis au cours de la grossesse a alors été estimée à 1,02% sans variation significative en fonction des régions. La prévalence de la syphilis dans cette étude est corrélée avec le taux d'éducation, on retrouve en effet une prévalence 3,2 fois supérieure chez les femmes avec moins de 7 ans de scolarité par rapport à celles ayant une scolarité plus longue. Par ailleurs, cette étude ne retrouve aucune variation significative d'incidence en fonction de l'âge des femmes. La prévalence de la syphilis était par contre plus élevée (2,5%) chez les femmes n'ayant pas bénéficié de suivi prénatal.

4. Le cas des pays en voie de développement et plus particulièrement en Afrique

- La syphilis

La prévalence de la syphilis en Afrique est élevée mais très variable d'un Pays à l'autre. La majorité des données fiables émanent des pays les plus développés (Kenya, Afrique du sud) pouvant laisser craindre une prévalence bien supérieure dans les pays les plus pauvres.

Par exemple, en 2007, le "Kenya AIDS Indicator Survey" (33¹).

¹ (33) Department of Health. Kenya AIDS Indicator Survey 2007. Department of Health. Nairobi, Kenya; 2009

En Afrique du Sud, en 2012, la prévalence de la syphilis variait de 0,4% dans la population blanche à 8,3% dans la population noire (34¹).

- La syphilis au cours de la grossesse

Entre 1999 et 2002, la prévalence de la syphilis chez les femmes enceintes variait de 3,3% en Ouganda en 2001 (35²) à 7% au Kenya en 2000 (36³)(29⁴).

En 2012, une vaste étude a estimé la prévalence de la syphilis congénitale ainsi que le nombre de femmes présentant une séropositivité vis à vis de la syphilis dans les différents pays africains (29). Le nombre estimé de syphilis positive chez les femmes enceintes variait de 0% aux Seychelles à 10,3% au Libéria et avec une médiane de 2,7%. Et le nombre estimé de syphilis congénitale en 2012 variait de 0 pour 100 000 naissances vivantes aux Seychelles à 3559 pour 100 000 naissances vivantes au Libéria avec une moyenne de 732 cas pour 100 000 naissances vivantes.

¹ (34) Kenyon CR, Osbak K, Buyze J. The Prevalence of HIV by Ethnic Group Is Correlated with HSV-2 and Syphilis Prevalence in Kenya, South Africa, the United Kingdom, and the United States. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 24 sept 2014;2014:e284317

² (35) Gray RH, Wabwire-Mangen F, Kigozi G, Sewankambo NK, Serwadda D, Moulton LH, *et al*. Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol*. 1 nov 2001;185(5):1209-17

³ (36) Fonck K, Kidula N, Jaoko W, Estambale B, Claeys P, Ndinya-Achola J, *et al*. Validity of the vaginal discharge algorithm among pregnant and non-pregnant women in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect*. 2 janv 2000;76(1):33-8

⁴ (29) Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. *Expert Rev Anti Infect Ther*. juin 2014;12(6):705-14

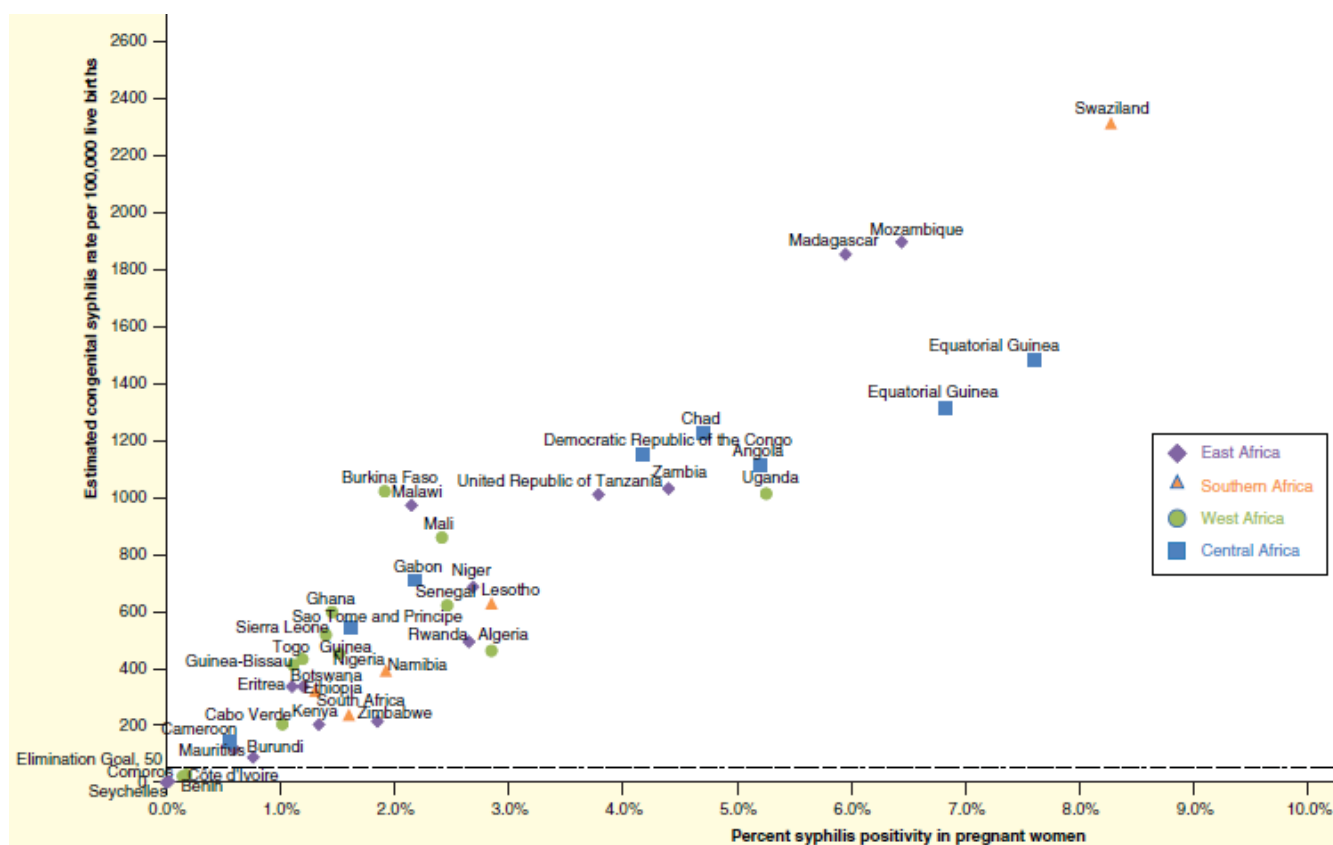


Figure 6: Estimation du nombre de cas de syphilis positive au cours de la grossesse et estimation du nombre de cas de syphilis congénitale pour 100 000 naissance vivantes dans 43 pays d'Afrique en 2012 d'après Trope (29¹)

5. Madagascar

Madagascar est situé entre l'Afrique et la Réunion, à 700 km de celle-ci. On note un important flux de population entre ces deux îles pour des raisons touristiques mais aussi migratoires. Par ailleurs Madagascar fait l'objet d'un programme de l'UNICEF visant à « Combattre l'exploitation sexuelle et commerciale des enfants ainsi que le tourisme sexuel ». Ce tourisme sexuel expose le pays à une recrudescence des maladies sexuellement transmissibles et donc de la syphilis.

¹ (29) Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. Expert Rev Anti Infect Ther. juin 2014;12(6):705-14

Comme précisé plus haut, à partir de 2012, l'OMS a classé Madagascar comme pays reconnu comme hautement prioritaire pour l'élimination de la syphilis congénitale en raison de la charge de morbidité importante représentée par cette maladie (23¹).

- La syphilis

En 1998, une étude sur 316 prostituées Malgaches retrouvait des sérologie positives à la syphilis chez 18,4% de ces femmes mais aucune séropositivité au VIH (37²).

Le gouvernement Malgache via le ministère de la santé a organisé entre 2003 et 2004 une étude démographique et de l'état de santé de la population (l'EDSMD-III) portant sur 7949 femmes de 15 à 49 ans et 2432 hommes de 15 à 59 ans. Cette étude retrouve une prévalence de la syphilis de 3,8 % sur l'ensemble de cette population (38³).

L'EDSMD-IV portant sur les années 2008 et 2009 n'a pas pu rendre de résultats fiables quant à la prévalence de la syphilis suite à une anomalie des tests.

- La syphilis au cours de la grossesse

Une étude de 2010 sur 1232 femmes enceintes retrouve une prévalence des sérologies positives à la syphilis de 3% mais toujours aucune séropositivité vis à vis du VIH (39⁴).

¹ (23) Department of Reproductive Health and Research. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. World Health Organ. 2012

² (37) Xueref S, Holianjavony J, Daniel R, Kerouedan D, Fabry J, Vanhems P. The absence of HIV seropositivity contrasts with a high prevalence of markers of sexually transmitted infections among registered female sex workers in Toliary, Madagascar. Trop Med Int Health. 1 janv 2003;8(1):60-6

³ (38) Institut National de la Statistique (INSTAT) (Madagascar). Enquête Démographique et de Santé, Madagascar 2003-2004: rapport de synthèse. 2005

⁴ (39) Frickmann H, Schwarz NG, Girmann M, Hagen RM, Poppert S, Crusius S, *et al.* Serological survey of HIV and syphilis in pregnant women in Madagascar. Trop Med Int Health. 1 janv 2013;18(1):35-9

6. Mayotte :

Mayotte est le 101^{ème} département français depuis 2011. Les données sur la syphilis y sont peu nombreuses et uniquement sur les femmes enceintes mais laissent craindre une séroprévalence de celle-ci relativement importante. Par ailleurs l'INSEE en 2010 estime la population native de Mayotte vivant à la Réunion à 5900 habitants. Cependant, selon la Fédération des associations Mahoraise, le chiffre (non vérifiable) se rapprocherait plus de 60 000 « Mahorais » vivant à la Réunion.

En 2002, les seules données étaient la surveillance des femmes enceintes via les PMI. Un rapport d'activité fait part d'une positivité d'un des marqueurs (TPHA ou VDRL) chez 1,75% des 7000 grossesses testées.

Une nouvelle étude entre 2008 et 2009 sur 671 femmes enceintes retrouve cette fois une prévalence de la séropositivité à la syphilis (TPHA et VDRL positif) chez 2,1% de ces femmes(40¹).

7. La Réunion

a) Etat des lieux avant 2008:

Une étude sur 3 ans suite à une augmentation des prévalences en France métropolitaine a été organisée via les différents laboratoires d'analyses médicales à la Réunion. Elle avait pour objectif de recenser l'ensemble des cas de de sérologies syphilitiques positives par an

¹ (40) Saindou M, Bénet T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, *et al.* Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. oct 2012;119(1):61-5

en 2000, 2001 et 2002. Cette étude a retrouvé un taux stable de syphilis autour de 100 cas par an avec une prévalence estimée à 0,45% (41¹).

b) 2008 : Recrudescence des cas:

- La syphilis

En 2008, l'alerte a été donnée par un dermatologue libéral et le service d'immunologie du centre hospitalier universitaire Félix Guyon (St Denis) devant une impression d'augmentation des cas de syphilis. Une enquête épidémiologique rétrospective sur la période 2004-2008 a donc été réalisée dans les deux plus grands hôpitaux de l'île, le Centre Hospitalier Félix Guyon (St Denis) et le Groupe Hospitalier Sud Réunion (St Pierre). Cette étude (sur 40 cas) montrait une augmentation des cas à partir de juillet 2006 mais surtout une nette augmentation des diagnostics de syphilis récente en début d'année 2008 (42²).

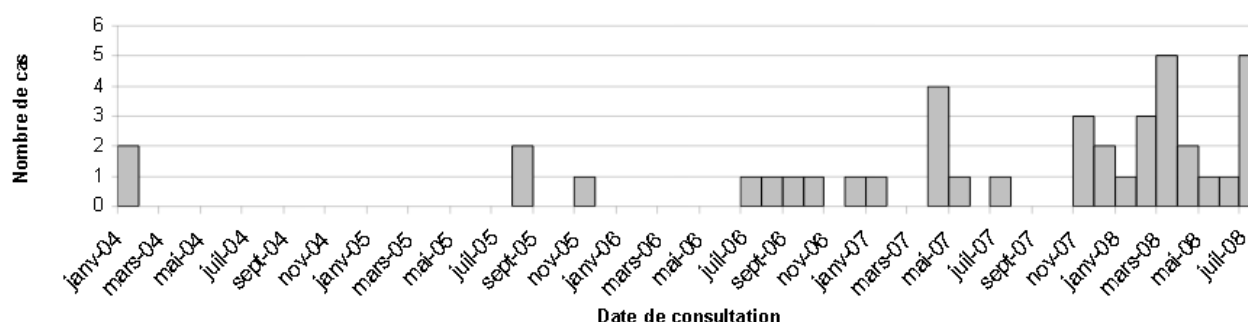


Figure 7: Répartition mensuelle par date de consultation des cas de syphilis récente, enquête hospitalière, la Réunion, 01/01/2004 au 31/07/2008 (N=40) d'après RENAULT(42)

Le faible taux de femme atteinte (7,5%) est à relativiser, en effet, la symptomatologie de syphilis primaire est très peu bruyante chez la femme et passe souvent inaperçue.

¹ (41) P Renault, Solet J-L. Résultats des examens biologiques de la syphilis dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale de la Réunion. INVS. sept 2003

² (42) Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7

Par ailleurs, si en 2004 et 2005, la population touchée était exclusivement homosexuelle, en 2008, 42% des patients touchés étaient hétérosexuels. Ce qui sous-entend un risque d'infection du partenaire et donc une majoration du risque de syphilis congénitale.

- La syphilis congénitale

Une étude descriptive rétrospective a donc été réalisée entre 2004 et 2009 par Ramiandriosa *et al* (43¹) dans l'ensemble des centres hospitaliers de l'île possédant un pôle mère-enfant (4 hôpitaux et 2 cliniques) afin de recenser les enfants de moins de 2 ans présentant en sérologie TPHA et VDRL positive et répondant aux critères du CDC d'Atlanta de syphilis congénitale probable ou confirmée (cf Paragraphe [I ; 6 ; d] de l'introduction) (43).

Cette étude a permis de classer 7 cas en syphilis congénitale probable dont 3 en 2008 et 4 en 2009. Cependant cette étude ne prenait en compte ni les morts fœtales ni les patientes séropositives et a pu ainsi sous-estimer le nombre de syphilis congénitales.

Par ailleurs, des facteurs de risque avaient été évoqués : le jeune âge, le célibat, un suivi de grossesse irrégulier, des antécédents d'IST, un contexte social difficile et une consommation d'alcool.

c) Les différentes mesures de surveillances mises en place depuis

Devant cette augmentation des cas de syphilis dans la population réunionnaise à partir de 2008, plusieurs mesures ont été prises pour endiguer cette épidémie :

¹ (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al*. la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

- Le renforcement de la surveillance des IST a la Réunion, en diversifiant et en augmentant les sites impliqués dans le cadre du réseau national RésIST mis en place par l'InVS en 2001 en métropole. Il consiste en une déclaration des cas de syphilis par l'ensemble des sites participants (Centres d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections sexuellement Transmissibles (CIDDIST), consultations hospitalières de dermato, vénérologie et maladies infectieuses, cabinets de médecine de ville). Mais aussi en la collecte anonyme de renseignements cliniques, biologiques et comportementaux du patient. Ce réseau va avoir pour but un signalement au fur et à mesure des cas de syphilis récente à une plateforme de veille et de sécurité sanitaire composé par l'ARS et la CIRE océan Indien (L'INVS en région).
- Réunion annuelle de rétro information organisée avec l'ensemble Des partenaires participants
- Diffusion des résultats de ces études et information de la population et des professionnels de santé

III. Problématique et présentation de l'étude :

1. Problématique :

Au cours d'un de mes semestres de médecine générale effectué dans le service de gynécologie du Dr Chevalier à l'hôpital Gabriel Martin de St Paul, l'observation de 2 cas de patientes enceintes présentant des sérologies positives à la syphilis m'a interrogé sur la fréquence de la pathologie syphilitique pendant la grossesse. La morbi-mortalité périnatale induite par cette maladie est non négligeable et est à confronter à la simplicité de son diagnostic et de son traitement.

Il semble exister dans l'ensemble des pays développés une épidémie de syphilis s'étendant de plus en plus à la population générale et donc pouvant affecter les femmes enceintes. La Réunion apparaît comme très à risque devant la proximité de zones à haute prévalence comme Madagascar et Mayotte

De nouveaux moyens avaient été mis en place dans les suites du rapport de 2010 du bulletin de veille sanitaire de l'INVS qui avait sonné l'alarme sur cette pathologie en recrudescence.

Il m'a semblé intéressant de réévaluer l'épidémiologie de cette pathologie au niveau local de la Réunion ces dernières années.

De plus, d'un point de vue général, il avait été noté en 2008 que parmi les patients présentant une sérologie syphilitique positive, la proportion des hommes hétérosexuels était de 15,2% en métropole pour 42% à la Réunion la même année(25¹,42²). Des facteurs de risque spécifiques à la Réunion pouvaient dès lors être recherchés plus largement que ne le préconisait l'HAS.

La question de recherche : « y a-t-il une recrudescence des cas de sérologies syphilitiques positives au cours de la grossesse à sur l'île de la Réunion depuis 2003 ? » peut donc être posée.

2. Présentation de l'étude :

Il s'agit donc d'une étude rétrospective multicentrique descriptive de prévalence.

¹ (25) réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5

² (42) Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7

L'objectif principal était de déterminer l'évolution du nombre de sérologie syphilitiques chez les femmes enceintes au cours de la période 2003-2013 sur l'île de la Réunion.

L'objectif secondaire était de dégager une population à risque en se basant sur les présomptions de l'étude de Ramiandiosa *et al* (43¹) afin de pouvoir orienter un dépistage renforcé ciblé.

¹ (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al.* la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

Matériel et Méthodes

I. Lieu de l'étude

Cette étude a été réalisée grâce aux dossiers archivés des services de maternité et des laboratoires des quatre hôpitaux publics de la Réunion sur une période s'étendant du premier janvier 2003 au 31 décembre 2013.

II. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Etait incluse dans cette étude toute femme ayant présenté au cours de sa grossesse ou au cours de son accouchement et dans l'un des 4 hôpitaux (le GHSR de St Pierre, le CHD de St Denis, le CHGM de St Paul et le GHER de St Benoit) des sérologies TPHA et VDRL positives au cours de la période allant du premier janvier 2003 au 31 décembre 2013. Les seuils de positivité retenus ont été (16¹):

- TPHA : 1/40 (présence d'une réactivité à la dilution 1/40)
- VDRL : 1 (présence d'une réactivité sans dilution)

Le critère étudié étant la grossesse, une femme ayant présenté plusieurs grossesses séropositives à la syphilis sera incluse à chaque grossesse dans cette étude.

¹ (16) Guide des examens spécialisés - Laboratoire CERBA [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.lab-cerba.com/index.php/fr/espace-medecin/guide-des-examens-specialises>

2. Critère d'exclusion

Absence de grossesse évolutive, sauf si le prélèvement a été réalisé dans les 48 heures suivant l'accouchement.

III. Méthode

1. Recueil des données

Cette étude étant rétrospective, l'ensemble du recueil de données s'est fait sur lecture du dossier patient, qu'il soit papier ou informatisé.

Afin de rendre ce recueil le plus exhaustif possible, 3 méthodes de recrutement des patientes ont été utilisées dans chacun des quatre centres hospitaliers étudiés :

a) Via le laboratoire

- Recherche des mères

Extraction des résultats de laboratoire des femmes en âge de procréer : 10 à 49 ans dans le pôle mère-enfant. Les données permettant la sortie du dossier patient étaient :

- TPHA positif à une dilution supérieure à 1/40
- ET VDRL positif à une dilution supérieure à 1

- Recherche des enfants

Extraction des résultats de laboratoire des enfants nés entre le 1^{er} janvier 2003 et 31 décembre 2013 chez qui :

- Une demande de TPHA ou VDRL avait été faite, quel qu'en soit le résultat
- Ou une demande de FTA abs avait été faite quel qu'en soit le résultat

Pour chacun de ces enfants, le nom de la mère a ensuite été retrouvé via le dossier patient informatisé et le dossier médical papier ou informatisé de celle-ci a pu être ressorti.

b) Via le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI)

Recherche des codages « Syphilis et grossesse », « Syphilis congénitale » et « Syphilis » dans le PMSI pour toute hospitalisation comprise entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2013.

Les codages ayant permis la sortie systématique du dossier patient de la mère et de l'enfant ont été extraits de la 10^{ème} édition de la classification internationale des maladies (ICD-10) et sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III: Différents codages associés à la syphilis congénitale selon l'ICD-10

Diagnosis	Code
Early congenital syphilis, symptomatic	A50.0
Early congenital syphilis, latent	A50.1
Early congenital syphilis, unspecified	A50.2
Late congenital syphilis oculopathy	A50.3
Late congenital neurosyphilis (juvenile neurosyphilis)	A50.4
Other late congenital syphilis, symptomatic	A50.5
Late congenital syphilis, latent	A50.6
Late congenital syphilis, unspecified	A50.7
Congenital syphilis, unspecified	A50.9

c) Via les dossiers patients

Pour chaque grossesse, le dossier médical obstétrical de la patiente a été entièrement lu afin de rechercher une éventuelle grossesse antérieure ou postérieure au cours de laquelle une sérologie syphilitique TPHA et VDRL se serait révélée positive.

Par ailleurs, pour chaque mère incluse dans cette étude, le dossier médical de l'enfant issu de la grossesse ayant présenté une séropositivité vis à vis de la syphilis a également été exploré afin d'y rechercher les données nécessaires à l'étude.

2. Données étudiées

a) Concernant la mère, pour chaque grossesse

- Caractéristiques usuelles de chaque patiente

Les caractéristiques usuelles de chaque patiente ont été recensées dans les résultats. Parmi celles-ci, l'âge, la gestité et la parité de la patiente au moment de la première sérologie syphilitique positive. Le terme en semaines aménorrhées de grossesse et la date à la découverte de la sérologie positive ont aussi été relevés.

- Caractéristiques concernant l'infection syphilitique

Le taux de VDRL et de TPHA au moment du diagnostic positif est recensé.

Par ailleurs, à l'aide des données sérologiques (cf. tableau I), cliniques, de l'évolution de la maladie et, des antécédents de la patiente, le stade supposé de la syphilis a été déterminé pour chaque grossesse:

- Syphilis primaire : lésion à type de chancre, TPHA compris entre 1/40 et 1/1280, VDRL compris entre 1 et 1/8, notion de contagé récent
- Syphilis secondaire : lésions cutanées diffuses polymorphes pouvant évoquer une syphilis secondaire (cf description clinique), TPHA compris entre 1/10240 et 1/81920, VDRL compris entre 1/16 et 1/4096

- Syphilis latente: pas de lésion clinique pouvant faire évoquer une syphilis primaire ou secondaire, TPHA compris entre 1/1280 et 1/10240 et VDRL compris entre 1/8 et 1/32
- Syphilis tertiaire : clinique évocatrice de syphilis tertiaire (signes neurologiques, cardiovasculaires, osseux...), TPHA compris entre 1/10240 et 1/163840, VDRL compris entre 1/16 et 1/128, antécédent de syphilis ancienne non prise en charge
- Cicatrice sérologique : notion de syphilis ancienne traitée, antécédent sérologique positif et stable vis à vis de TPHA et VDRL, TPHA compris entre 1/160 et 1/1280, VDRL compris entre 1 et 1/4

- Facteurs pouvant orienter vers certains groupes à risques

- Origine géographique : Comme exposé dans le paragraphe concernant l'épidémiologie, l'Afrique en général est sévèrement touchée par la syphilis et plus particulièrement Madagascar. Peu d'études ont concerné Mayotte mais il semble que cette île soit aussi sévèrement touchée. Etant donné l'échange important de population entre ces deux îles, il a semblé utile de préciser si la patiente était originaire ou possédait de la famille dans l'une de ces deux îles. Ainsi étaient classées dans le groupe « Contact avec Madagascar » les femmes présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Née à Madagascar
 - Père du bébé né à Madagascar
 - Famille au premier degré née ou vivant à Madagascar

Il en est de même pour le groupe «Contact avec Mayotte »

- Le Niveau socio-économique défavorable est retrouvé dans plusieurs études associé à la syphilis. Afin de l'évaluer via le dossier médical, j'ai considéré dans le groupe

« bas niveau socio-économique » toute patiente bénéficiant de la couverture mutuelle universelle.

- Autres facteurs recherchés : partenaire multiples au cours de la grossesse (chez la femme ou le compagnon), coïnfection par VIH, VHB ou VHC, notion de contact avec le milieu carcéral chez la femme ou le partenaire, découverte tardive de la grossesse, statut de mère isolée et enfin patiente mineure. Si une femme présente plusieurs facteurs de risque, elle sera comptée dans chacune des catégories.

- Evolution de la grossesse

Les données concernant l'évolution de la grossesse ont été relevées avec notamment : l'issue de la grossesse : mort fœtale in utéro, enfant mort-né, accouchement d'un bébé vivant.

Le terme de l'accouchement a aussi été relevé, la prématurité correspond à un terme de grossesse inférieur à 37 semaines aménorrhée.

Enfin, les données concernant le suivi de la grossesse sur le plan clinique ou échographique avant le diagnostic de séropositivité à la syphilis ont été relevées. En se reportant aux recommandations sur le suivi des grossesses de 2007 de l' HAS (19¹), chacune des grossesses a été classée en 3 catégories:

- Grossesse suffisamment suivie : patiente à jour de son calendrier de suivi de grossesse au moment du diagnostic de séropositivité à la syphilis : sur le plan échographique : une échographie par trimestre et sur le plan clinique : une consultation par mois à partir du deuxième mois de grossesse

¹ (19) Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007

- Grossesse insuffisamment suivie : carence dans le suivi médical ou échographique vis à vis des recommandations HAS de 2007
- Grossesse non suivie : Aucun suivi de la grossesse avant la découverte de la séropositivité à la syphilis

b) Concernant le bébé

Le diagnostic direct de syphilis n'étant jamais réalisé, le diagnostic de syphilis congénitale est donc porté sur un faisceau d'arguments :

Pour chaque enfant de mère séropositive vis à vis de la syphilis, des données cliniques et échographiques ont été relevées :

- Sur le plan clinique

Un seul parmi les signes cliniques suivant (issu des critères du CDC d' Atlanta) suffisait à classer l'enfant dans le groupe nommé ici : « clinique du bébé évocatrice de syphilis congénitale » :

- Hépatosplénomégalie
- Rash cutané
- Condyloma lata
- Rhinite persistante
- Ictère cholestatique non lié à une atteinte hépatique malformative, virale ou parasitaire
- Pseudo paralysie
- Anémie
- Œdème dans un contexte d'ascite ou dû à un syndrome néphrotique

Les morts fœtales in utéro sans cause retrouvée ont aussi été classées dans le groupe nommé ici : « clinique du bébé évocatrice de syphilis congénitale »

- Sur le plan biologique :

Etant donné le passage transplacentaire des anticorps TPHA et VDRL, seul le dosage positif des FTA abs s'il avait été réalisé permettait de donner la caractéristique « Biologie en faveur d'une syphilis congénitale ».

En cas d'association chez le même bébé de « clinique du bébé évocatrice de syphilis congénitale » et « biologie en faveur d'une syphilis congénitale », le bébé était considéré comme « syphilis congénitale probable ».

3. Extraction et analyse des données :

Les données ont été extraites en fonction des hôpitaux et des années soit du dossier médical informatisé soit du dossier médical papier de chaque patiente.

L'analyse des données est réalisée avec le logiciel Microsoft Excel 2013 pour Windows 7 version 15.0.4693.1002.

RESULTATS

I. Population de l'étude

1. Nombre de patients inclus

Sur la période de 10 ans, 85 cas de sérologies syphilitiques positives au cours de la grossesse ont été inclus dans cette étude correspondant à 73 femmes différentes. En effet, 13 femmes ont présenté 2 grossesses avec à chacune d'elle une sérologie positive et ont donc été comptabilisées à 2 reprises.

2. Age des patientes

L'âge minimum était de 14 ans et maximum de 41 ans.

La moyenne était de 24,78 ans, avec une médiane de 24 ans.

Douze patientes étaient mineures au moment du diagnostic soit 14% des patientes de l'étude.

3. Parité

Trente-huit de ces patientes étaient primipares soit 45% et 47 étaient multipares soit 55% des patientes incluses dans l'étude.

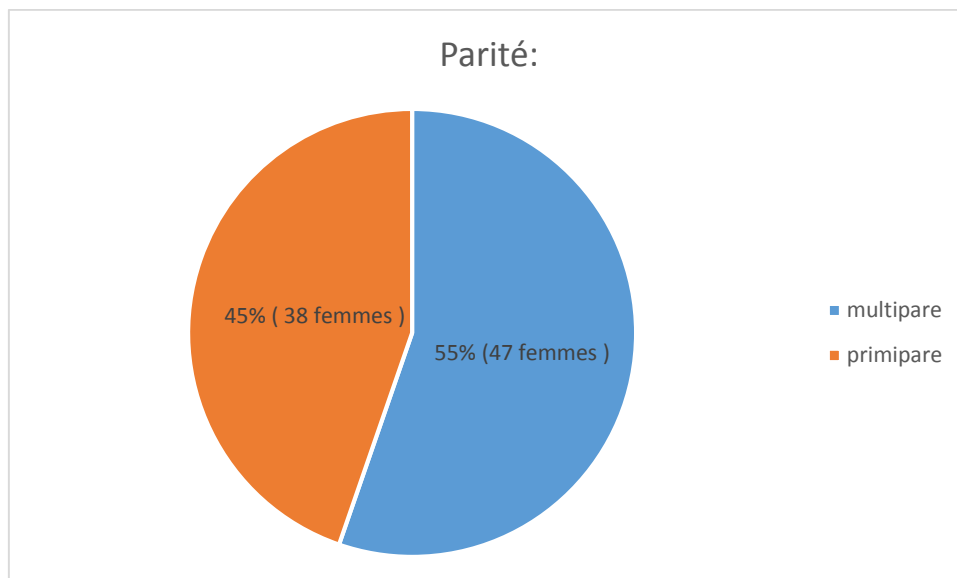


Figure 8: répartition des femmes en fonction de leur parité

II. Répartition des cas par année et par hôpital

1. Hôpital d'origine des patientes :

La répartition se fait de manière quasi équitable entre les deux CHU nord et sud :

- 28 patientes à saint Denis (CHD) soit 33% des patientes
- 27 patientes à St Pierre (GHSR) soit 32% des patientes

Il en est de même pour la répartition entre l'Est (St Benoit) et l'ouest (st Paul) :

- 16 patientes à St Paul (CHGM) soit 19% des patientes
- 14 patientes à St Benoit (GHER) soit 16% des patientes

Tableau IV: répartition des patientes par hôpital

Hopital	Nombre de cas
CHD	28
CHGM	16
GHER	14
GHSR	27
Total	85

2. Cas par an :

Les cas recensés par cette étude sont les suivants :

- 2 cas en 2003
- Aucun cas en 2004
- 1 cas en 2005 et 2006
- 2 cas en 2007
- 10 cas en 2008
- 14 cas en 2009
- 17 cas en 2010
- 15 cas en 2011
- 12 cas en 2012
- Et 11 cas en 2013

Cette répartition peut donc se résumer par l'histogramme suivant :

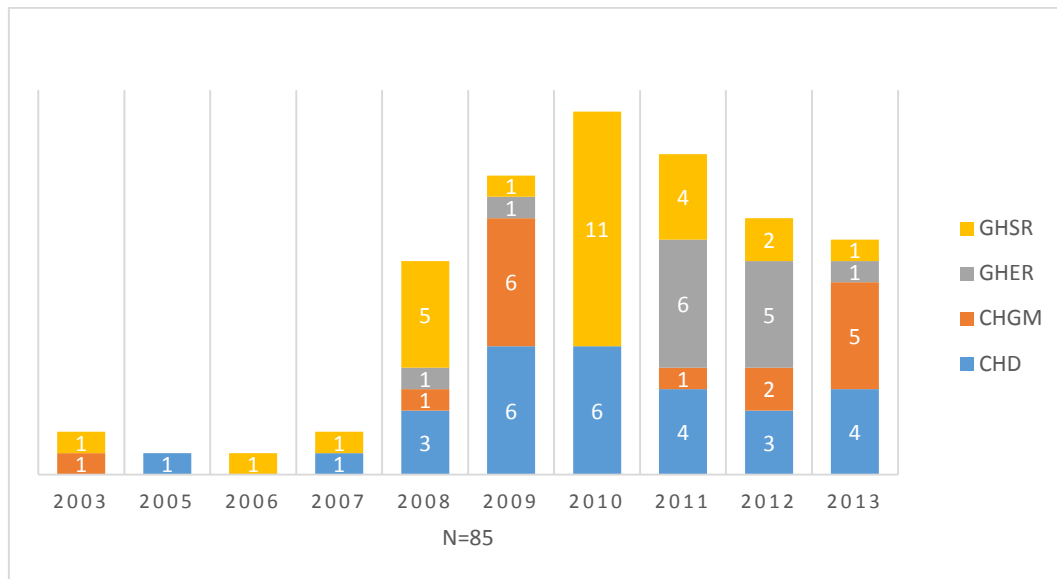


Figure 9: nombre de cas par an et par hôpital

III. Type de syphilis

1. Stades de syphilis chez la mère

- 34 femmes présentaient une cicatrice sérologique soit 40% des femmes
- 30 femmes étaient porteuse d'une syphilis latente, soit 35% des femmes
- 12 femmes présentaient une syphilis primaire, soit 14% des femmes
- 8 femmes présentaient une syphilis secondaire, soit 10% des femmes
- Aucun cas de syphilis tertiaire n'a été recensé
- Un cas n'a pas pu être étudié car l'enfant était issu d'un accouchement sous X

Le diagramme suivant permet de visualiser la répartition de chacun des stades de la syphilis :

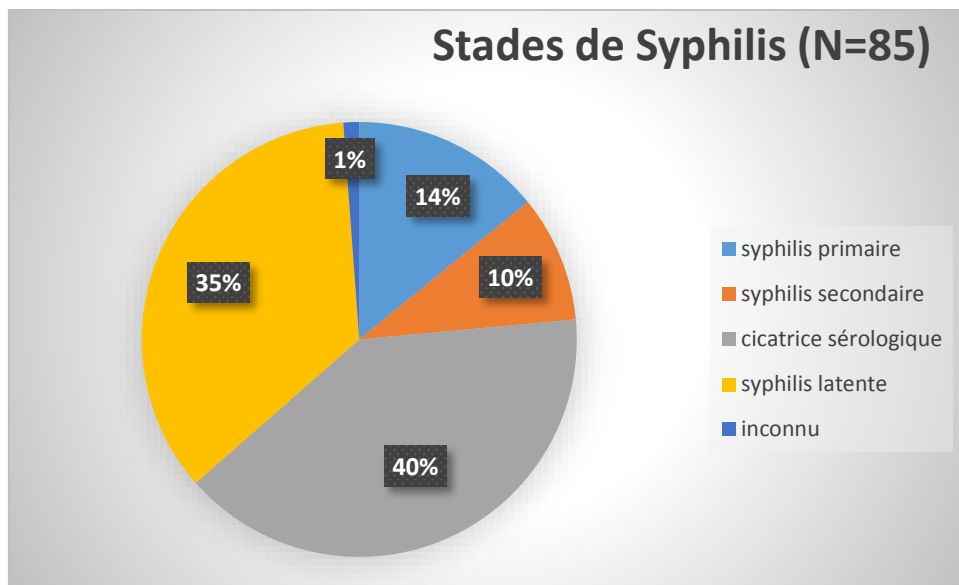


Figure 10: répartition des stades de syphilis des femmes incluses dans l'étude

2. Type de syphilis chez le nouveau-né

Parmi l'ensemble des bébés nés des femmes incluses dans cette étude, 71 nouveaux nés n'ont montré aucun signe biologique ou clinique en faveur d'une syphilis congénitale.

Par ailleurs, 12 nouveaux nés ont montré une clinique en faveur d'une syphilis congénitale, 8 nouveaux nés ont montré une biologie en faveur d'une syphilis congénitale et 6 de ses nouveaux nés ont montré à la fois une clinique et une biologie évocatrice de syphilis congénitale et entrent donc dans la catégorie : « syphilis congénitale probable ».

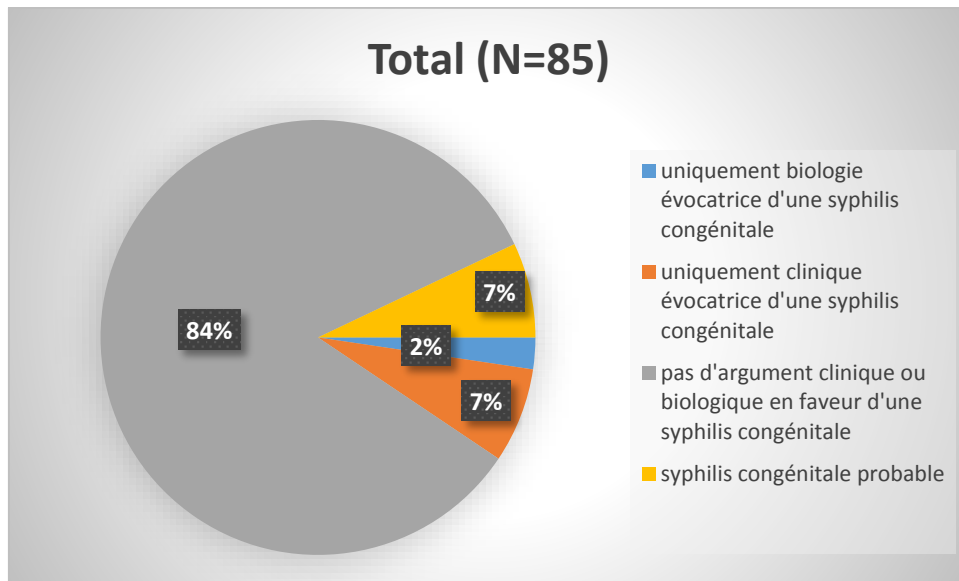


Figure 11: Répartition des types de syphilis retrouvés chez les nouveaux nés des femmes incluses dans cette étude

IV. Etude des grossesses

1. Suivi des grossesses

Concernant le suivi des grossesses :

- Pour 3 grossesses, aucune information n'est connue sur le suivi de la grossesse : 1 accouchement sous X et 2 dossiers non remplis
- Pour 59 des grossesses le suivi était considéré comme normal autant sur le plan clinique qu'échographique (soit 69% des grossesses)
- 12 grossesses étaient considérées comme insuffisamment suivies (soit 14% des grossesses)
- 11 grossesses n'avaient bénéficié d'aucun suivi (soit 13% des grossesses)

Le suivi de ces grossesses peut se résumer par le graphique suivant :

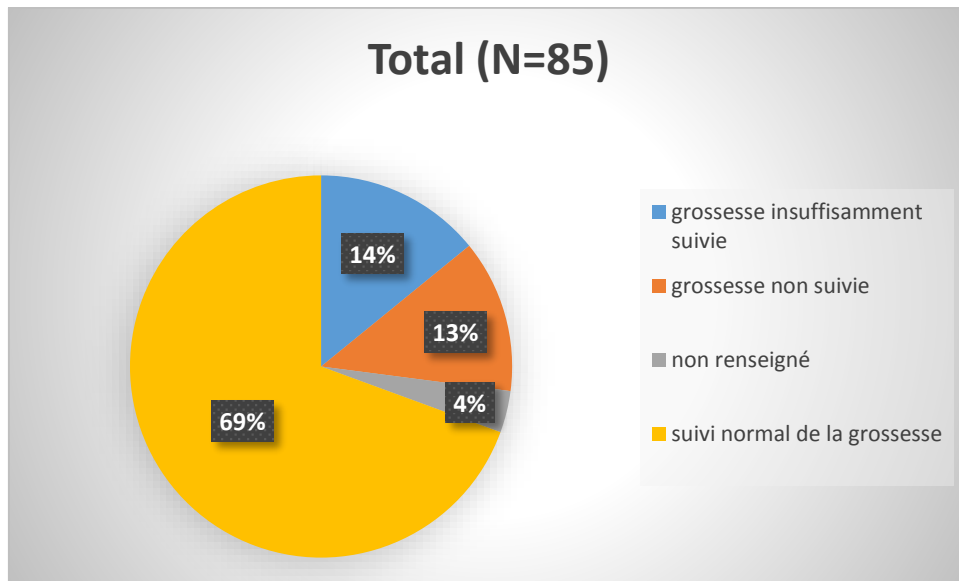


Figure 12: répartition des différents suivis des grossesses des femmes incluses dans cette étude

2. Evolution des grossesses

Pour 3 grossesses, aucune information n'a été retrouvée quant à l'issue de la grossesse :

- Un accouchement sous X
- Deux femmes ayant accouché en clinique après un suivi en hôpital public

57 de ces grossesses (67%) ont été menées à terme.

19 grossesses (22%) ont abouti à un accouchement prématuré.

Enfin 6 grossesses soit 7% des grossesses ont abouti à une mort fœtale in utéro.

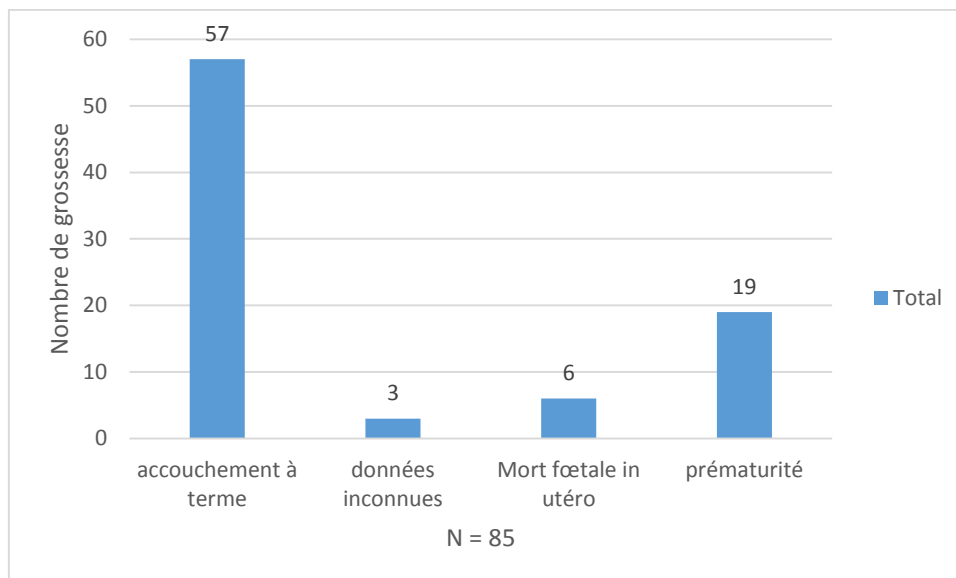


Figure 13: répartition de l'évolution des grossesses des femmes incluses dans cette étude

V. Facteurs de risque recherchés

1. Co-infections

Aucun cas de coïnfection avec le VIH n'a été retrouvé.

Concernant le virus de l'hépatite B, chez deux des femmes incluses dans cette étude, une sérologie était positive au cours de la grossesse.

Pour l'hépatite C, 3 sérologies étaient positives (dont deux sérologies liées à la même patiente enceinte à deux reprises sur la période donnée).

Aucune femme ne présentait une co-infection hépatite B et C.

Soixante-dix-neuf femmes étaient séro-négatives vis à vis de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH.

Pour une femme, en raison de l'accouchement sous X, aucune donnée n'était disponible quant à son statut sérologique.

Tableau V: Nombre de co-infections avec le VIH, VHB et VHC chez les femmes incluses dans cette étude

Coïnfections	Nombre de femmes
aucune	79
VHC	3
VHB	2
VIH	0
Données inconnues	1
Total général	85

2. Conditions socio-économiques

La partie de l'étude concernant la collecte des données socio-économiques a donné les résultats suivants :

- Aucune donnée concernant les conditions socio-économiques n'a été disponible pour une femme ayant accouché sous X.
- 58 femmes soit 68% des femmes incluses dans cette étude correspondent à la catégorie : « conditions socio-économiques défavorables »
- Enfin, 26 femmes soit 31% des patientes ne rentraient pas dans la catégorie « conditions socio-économiques défavorables ».

Cependant, cette répartition ne semble pas homogène sur l'ensemble de l'île. En effet, la part des femmes de la catégorie « conditions économiques défavorables » représentait :

- 37% au CHGM de St Paul
- 67% au CHD de St Denis
- 74% au GHSR de St pierre
- 92% au GHER de St Benoit

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble de ces données.

Tableau VI: Répartition des "conditions socio-économiques défavorables" en fonction de chaque hôpital

Hôpital	accouchement sous X	conditions socio-économiques défavorables (pourcentage par hôpital)	pas de conditions socio-économiques défavorables (pourcentage par hôpital)	Total général
CHD		19 (67%)	9 (33%)	28
CHGM		6 (37%)	10 (63)	16
GHER		13 (92%)	1 (8%)	14
GHSR	1	20 (74%)	6 (22%)	27
Total général	1	58 (68%)	26 (31%)	85

On peut schématiser ces résultats par le diagramme suivant :

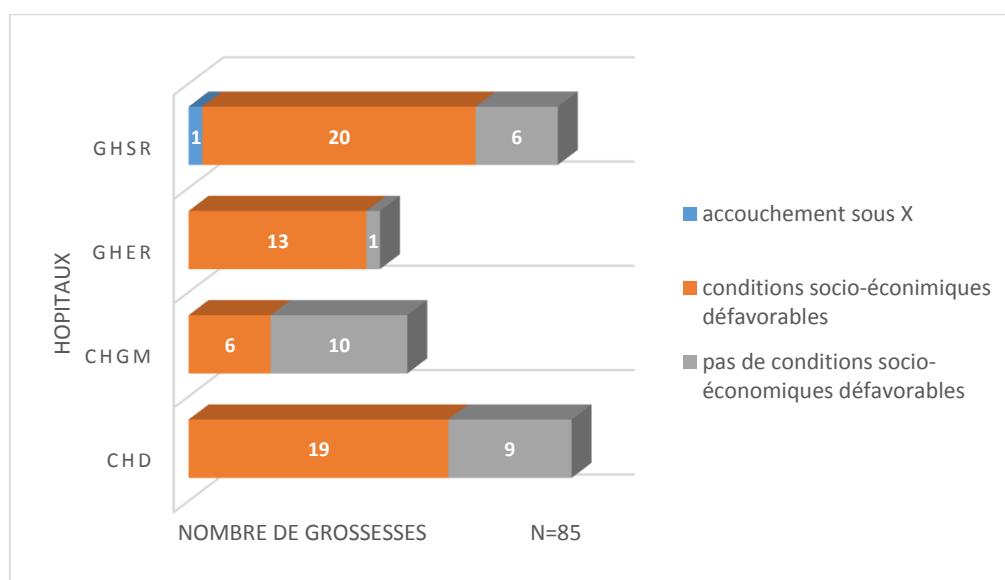


Figure 14 : Répartitions des "conditions socio-économiques défavorables" en fonction de chaque hôpital

3. Origines géographique

Comme précisé dans les méthodes, la prévalence plus importante de la syphilis sur l'île de Madagascar ou de Mayotte a fait l'objet d'une attention plus particulière à la population réunionnaise issue ou en contact avec les communautés malgaches et mahoraises:

- 15 femmes soit 18% des femmes incluses dans cette étude entrent dans la catégorie « Contact avec Madagascar »
- 8 femmes incluses dans cette étude soit 9% de celles-ci entrent dans la catégorie « Contact avec Mayotte »
- 61 femmes soit 72% des femmes incluses dans cette étude n'ont aucun contact avec Mayotte ou Madagascar
- Enfin, pour une femme, aucune donnée géographique n'est connue suite à un accouchement sous X

Ces données peuvent se résumer par le graphique ci-dessous.

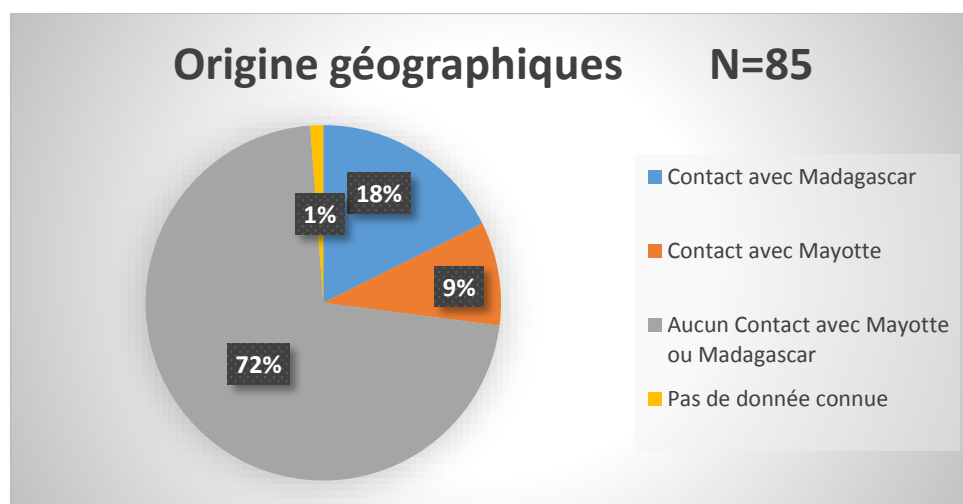


Figure 15: Origines géographiques des femmes incluses dans cette étude

4. Autres facteurs de risque recherchés

- 46 femmes soit 54% des femmes incluses dans l'étude ne présentaient aucun facteur de risque (autre que l'origine géographique et les conditions socio-économiques).
- Chez 21 femmes soit 25% des femmes incluses dans l'étude, le facteur de risque « Mère isolée » a été retrouvé

- Chez 13 femmes, soit 15% des femmes incluses dans l'étude, le facteur de risque « découverte tardive de la grossesse a été retrouvé »
- Chez 11 femmes soit 13% des patientes, le facteur de risque « Patiente mineure » a été retrouvé
- 5 femmes soit 6% des patientes incluses dans l'étude présentaient le facteur de risque « partenaires multiples au cours de la grossesse»
- 4 femmes soit 5% des patientes incluses dans l'étude présentaient le facteur de risque « Contact avec le milieu carcéral »
- Enfin pour une femme aucune donnée n'est connue suite à un accouchement sous X

On peut résumer ces données par le graphique suivant :

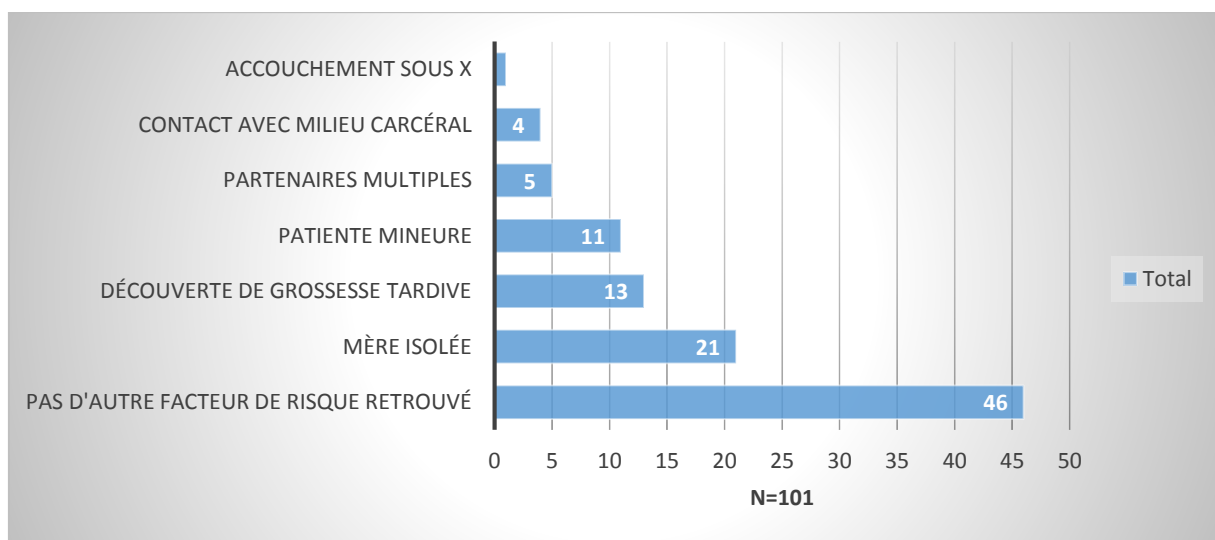


Figure 16: Autres facteurs de risque recherchés dans la population de femmes incluses dans cette étude

DISCUSSION

1. Evolution des cas depuis 2003

a) Analyse des données

De 2003 à 2007, on note très peu de cas : 0 à 2 cas par an. A partir de 2008 est observée une brusque ascension : 10 cas en 2008, 14 en 2009, et un maximum de 17 en 2010. Puis à partir de 2011 est notée une tendance à la baisse : 15 cas puis à une stabilisation des cas en 2012 et 2013 mais à un stade bien supérieur à 2003 : 12 cas en 2012 et 11 cas en 2013.

Le début de cette décroissance coïncide avec la publication du bulletin de veille sanitaire concernant cette épidémie (42¹–45^{2,3,4}). On remarque donc une efficacité des mesures prises (44) :

- Le renforcement de la surveillance des IST a la Réunion, en diversifiant et en augmentant les sites impliqués dans le cadre du réseau national RésIST mis en place par l'InVS en 2001 en métropole. Il consiste en une déclaration des cas de syphilis par l'ensemble des sites participants (Centres d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections sexuellement Transmissibles (CIDDIST), consultations hospitalières de dermato, vénérologie et maladies infectieuses, cabinets de médecine de ville). Mais aussi en la collecte anonyme de renseignements cliniques, biologiques et comportementaux du patient. Ce réseau va avoir pour but un signalement au fur et à mesure des cas de syphilis récente à une plateforme de veille et de sécurité sanitaire composé par l'ARS et la CIRE océan Indien (L'INVS en région).

¹ (42) Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7

² (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al.* la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

³ (44) Aubert L, Gallay A, Bouyssou A, Renault P, Fillieul L. Proposition d'extension du système de surveillance de la syphilis à la Réunion. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;12-4

⁴ (45) Ramiandriosa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, *et al.* Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;7-9

- Réunion annuelle de rétro information sera organisée avec l'ensemble Des partenaires participants
- Diffusion des résultats de ces études et information de la population et des professionnels de santé

Cependant, 3 ans après le signal d'alerte, en 2013, le nombre de cas de sérologies positives au cours de la grossesse reste à 11. En reprenant les chiffres du nombre de naissance du rapport d'activité de ces quatre centres en 2013 soit : 4334 pour st Pierre, 2351 pour St Denis, 1452 pour St Paul et 1371 pour S Benoit, on obtient un total de 9508 naissance en 2013. On obtient donc une **prévalence de 0.12% en 2013**.

Il est a noté cependant que le nombre d'accouchement obtenu par ce rapport d'activité diffère des chiffres constatés sur le terrain : par exemple 1873 accouchements en 2013 au CHGM contre 1452 naissances déclarées sur le rapport d'activité.

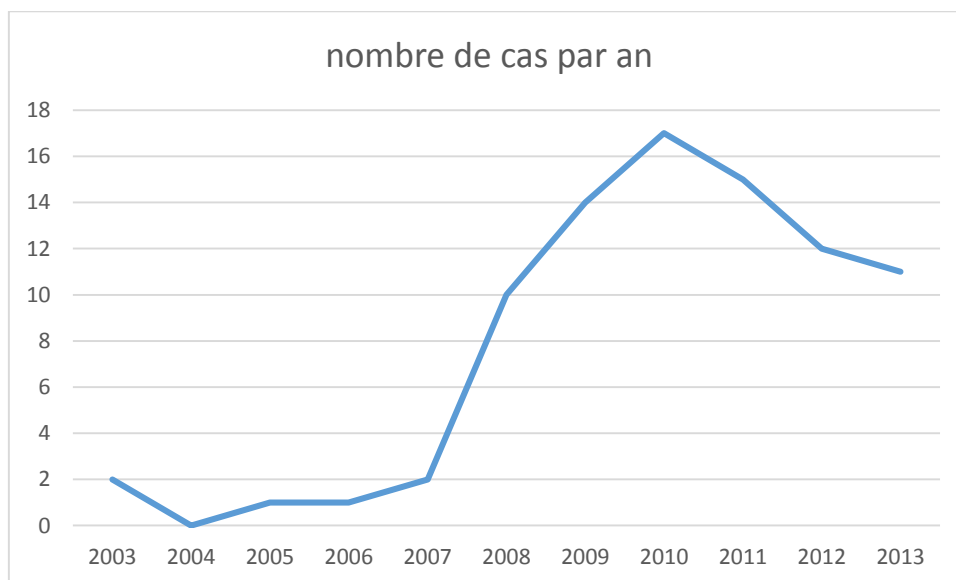


Figure 17: courbe du nombres de cas en fonction des années

b) Comparaison avec les données connues de la Réunion

Cette étude permet d'appuyer la recrudescence des cas déjà observée dans la population générale de la Réunion à partir de 2008 (données publiées en 2010 dans le bulletin de veille sanitaire) (42¹). En effet, entre 2004 et juillet 2008, sur la population générale, on retrouvait : 2 cas en 2004, 3 cas en 2005, 4 cas en 2006 puis une nette augmentation du nombre de cas avec 13 cas en 2007 et 18 cas entre janvier et juillet 2008. On retrouve donc une augmentation du nombre de cas à partir de 2007 et 2008 comme dans notre étude.

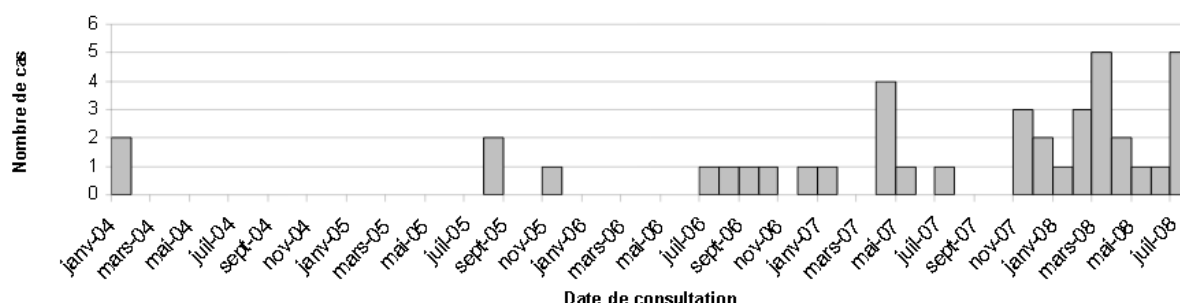


Figure 18 : Répartition mensuelle par date de consultation des cas de syphilis récente, enquête hospitalière, la Réunion, 01/01/2004 au 31/07/2008 (N=40) d'après Renault et al (42)

Par ailleurs, les résultats de cette étude sont aussi comparables à l'étude de Ramiandriosa J (43²) qui entre 2004 et 2009 retrouvait 7 cas de syphilis congénitale probable dont 3 en 2008 et 4 en 2009. Pour expliquer la différence entre les 10 cas en 2008 et 14 cas en 2009 retrouvés dans cette étude par rapport à l'étude de Ramiandriosa *et al*, on remarquera que l'étude de Ramiandriosa J *et al* caractérisait les cas de syphilis congénitale grâce aux critères de CDC d'Atlanta et s'intéressait donc au « versant » pédiatrique alors que cette étude avait pour but de s'intéresser au « versant » maternel en recherchant les cas de sérologies

¹ (42) Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7

² (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al*. la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

positives TPHA et VDRL chez les mères qui n'ont bien sûr pas toutes donné lieu à une syphilis congénitale.

c) Comparaison avec les données connues de métropole :

L'étude du réseau RésIST(25¹) réalisée sur une période relativement similaire entre 2000 et 2010 sur la population générale en France métropolitaine montrait une augmentation des cas plus précoce, dès l'année 2000 puis une stagnation des cas à partir de 2007.

Cette étude est cependant à relativiser, en effet, le nombre de cas augmente surtout de manière proportionnelle au nombre de sites de dépistages inclus dans l'étude.

Si l'on s'intéresse aux femmes incluses dans cette étude, population plus comparable à la population étudiée dans cette thèse, on remarque une augmentation linéaire du nombre de cas depuis l'année 2000, encore une fois à relativiser par une augmentation du nombre de sites de dépistage participant à l'étude au cours des années. On ne retrouve pas le pic de prévalence constaté à partir de 2008 dans cette thèse.

¹ (25) réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5

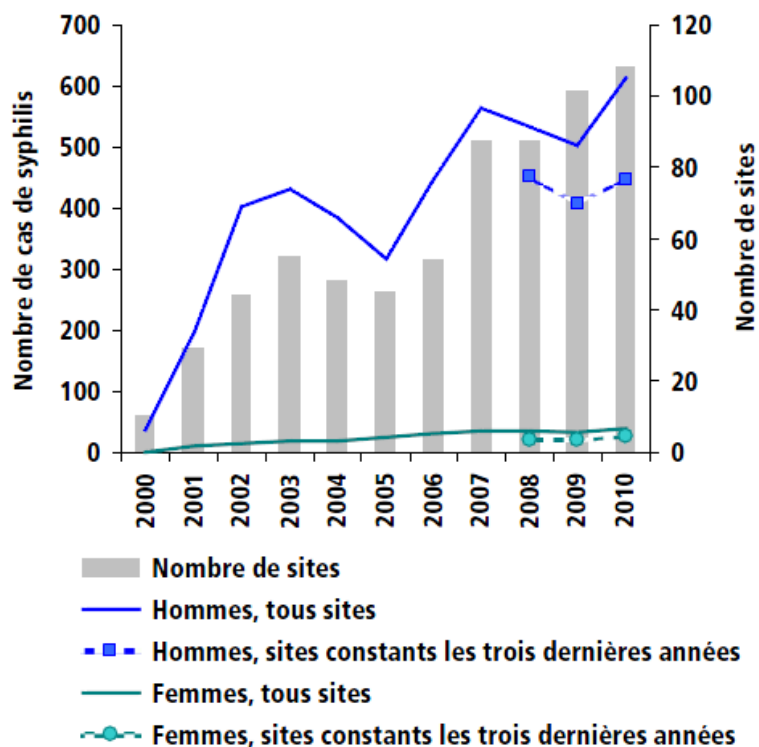


Figure 19: évolution des cas de syphilis en France entre 2000 et 2010 d'après le réseau ResIST (25¹)

Peu de données sont disponibles concernant les sérologies syphilitiques au cours de la grossesse en France mais plusieurs études se sont intéressées aux cas de syphilis congénitales.

Une étude réalisée entre 2005 et 2007 par PEREL *et al* (26²) a recensé les cas de syphilis congénitales à partir du PMSI. Cette étude retrouve sur l'ensemble de la France métropolitaine : 4 cas en 2005, 6 cas en 2006 et 6 cas en 2007 soit une prévalence de 0.7 sur 100 000 naissances au cours de ces 3 années. Cette étude retrouve donc une prévalence de la syphilis congénitale faible et stable dans le temps. La différence constatée entre les résultats de cette thèse et ceux de cette étude est à relativiser, d'une part car cette étude

¹ (25) réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5

² (26) PEREL C, GALLAY A, GOULET V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? : enquête à partir du PMSI (2005-2007) [Internet]. 2011. pp. 298-300 p. Disponible sur: http://mediatheque.lecrips.net/index.php?lvl=notice_display&id=84733

étudie la syphilis congénitale et non les sérologies syphilitiques au cours de la grossesse et d'autre part car la période étudiée est antérieure au pic de prévalence de 2008 retrouvé dans cette thèse. Cependant, la résurgence de la syphilis est plus ancienne en métropole (depuis les années 2000) et aucune alerte épidémiologique n'ayant été signalée depuis en France, on peut supposer que la population Réunionnaise des femmes enceintes est plus sévèrement touchée que la population métropolitaine.

d) Comparaison avec les autres données régionales connues

Les données connues sur les pays voisins sont toutes supérieures à cette prévalence de 0.12% retrouvée dans cette thèse chez les femmes enceintes réunionnaises. En effet, TROPE *et al* retrouvent en 2012 une prévalence de 0.7% à l'Île Maurice, de 6 % à Madagascar, de 6.5% au Mozambique et de 4% en Tanzanie (29¹). Concernant Mayotte, les données les plus récentes publiées par SAINDOU *et al* en 2012 retrouvent une prévalence de 2.1% des sérologies syphilitiques positives chez les femmes enceintes testées(40²).

2. Facteurs de risque recherchés

a) Les co-infections

- Le VHC :

Trois cas survenant chez 2 femmes différentes ont été recensés. Bien que les chiffres dans cette étude soient trop faibles pour que le résultat soit significatif, la prévalence d'une co-infection VHC est de 2.73%. Une seule étude s'est intéressée à la prévalence de l'hépatite C

¹ (29) Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2014;12(6):705-14

² (40) Saindou M, Bénét T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, *et al*. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2012;119(1):61-5

chez les femmes enceintes à la Réunion. Cette étude de FAULQUES *et al* (46¹) publié en 1999 retrouvait une prévalence de l'hépatite C de 0.14% soit 2 femmes sur 1455. Une autre estimation plus récente de la prévalence de l'hépatite C a été publié par la CIRE Océan Indien (47²). Réalisé entre 2010 et 2012, elle retrouve une prévalence hospitalière de l'hépatite C à 0.1% soit comparable à l'étude de FAULQUES *et al* de 1999 (46). La haute prévalence de la sérologie VHC positive observée dans notre étude ne peut être confirmée en raison de sa faible puissance mais pourrait éventuellement justifier une surveillance rapprochée de ces patientes.

- Le VHB

2 patientes de cette étude ont présenté une co-infection avec l'hépatite B soit une prévalence estimée à 2.73%. Cette estimation ne diffère pas beaucoup de celle réalisée sur la population générale à la Réunion par la CIRE entre 2010 et 2012 qui est de 1.95% (47).

- Le VIH

Aucune co-infection avec le VIH n'a été retrouvée. Cette absence de co-infection avait déjà été retrouvée par Ramiandriosa *et al* en 2010 (43³) et pourrait s'expliquer par un meilleur suivi de ces patientes une fois le diagnostic de VIH effectué.(46)

¹ (46) Faulques B, Michault A, Sevidjian B, Barau G, Pawlotsky J, Dhumeaux D. Prévalence de l'infection virale C chez les femmes enceintes à l'île de la Réunion. Gastroentérologie Clin Biol. mai 1999;23(3):355

² (47) Fillieul L, Balleydier E, Brottet E, Larrieu S, Mathieu I, Pages F, *et al*. Surveillance des hépatites B et C à la Réunion, 2010-2012. CIRE Océan Indien. 16 mai 2014;point épidémiologique(17)

³ (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al*. la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

- Les antécédents d'autres IST

Cet élément avait été évoqué par Ramiandriaosa *et al* (45¹) comme possible facteur de risque d'infection par la syphilis. Cependant le caractère rétrospectif de cette étude et donc le biais d'exhaustivité au cours du recueil des données n' a pas permis d'étudier ce facteur. En effet, mis à part le VIH, les autres IST ne sont que très rarement mentionnées dans le dossier obstétrical des patientes. Cet élément serait à explorer de manière prospective par une étude de cohorte.

b) Le suivi de la grossesse

Dans cette étude, sur les 85 grossesses étudiées, 59 de celles-ci (69%) ont eu un suivi considéré comme normal, c'est à dire correspondant aux recommandations de l' HAS de 2007 (19²). Toujours selon les mêmes critères, 12 grossesses (14%) ont été considérées comme insuffisamment suivies et enfin 11 grossesses (13%) n'avaient bénéficié d'aucun suivi jusqu'à la découverte de la sérologie syphilitique positive. Au total, il y avait donc 25 de ces patientes ayant eu un suivi insuffisant ou absent soit 27 % de ces grossesses.

Ce facteur avait été retrouvé par Ramiandriosa *et al* (45) mais aussi par Carles *et al* (48³) dans une étude concernant la syphilis congénitale en Guyane Française qui retrouvait entre 1992 et 2004 40% de mauvais suivi de grossesse. Par ailleurs, Parker *et al* dans une étude cas témoin entre 2005 et 2007 à Posadas en Argentine avait retrouvé un effet protecteur (OR

¹ (45) Ramiandriosa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, *et al*. Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;7-9

² (19) Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007

³ (48) Carles G, Lochet S, Youssef M, El Guindi W, Helou G, Alassas N, *et al*. Syphilis et grossesse, Etude de 85 cas en Guyanne française. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2008;37(4):353-7

0,23 avec un intervalle de confiance à 95% 0.14-0.38) d'un suivi régulier de la grossesse (49¹).

On remarque par ailleurs que chez les patientes incluses dans le groupe « suivi régulier de la grossesse » le terme médian de découverte de sérologie syphilitique positive est de 16 SA soit en début de deuxième trimestre alors que l'HAS recommande une sérologie avant la 10^{ème} de grossesse. Ce chiffre médian pourrait faire supposer que la sérologie de la syphilis puisse être négligée au cours du bilan initial de grossesse y compris chez les patientes correctement suivies pour leur grossesse.

c) Les conditions socio-économiques défavorables

58 femmes des 85 femmes incluses dans cette étude soit 68% des femmes présentaient des « conditions socio-économiques défavorables », c'est à dire bénéficiaient de la couverture mutuelle universelle (CMU). Par comparaison, le pourcentage de bénéficiaire de la CMU à la Réunion était de 34.1% de la population en 2010 selon l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé).

Le pourcentage retrouvé dans cette étude est donc deux fois supérieur au pourcentage dans la population générale. On pourrait donc supposer que le bas niveau socio-économique puisse être un facteur prédictif de la survenue d'une syphilis au cours de la grossesse.

Les conditions socio-économiques défavorables comme facteur prédictif de syphilis au cours de la grossesse ont souvent été retrouvé dans la littérature. Parker *et al* à Posadas en Argentine avait retrouvé entre 2005 et 2007 4 fois plus de chance de présenter une syphilis

¹ (49) Parker LA, Deschutter EJ, Bornay-Llinares FJ, Hernandez-Aguado I, Silva G, Piragine R del C, *et al*. Clinical and socioeconomic determinants of congenital syphilis in Posadas, Argentina. Int J Infect Dis. 1 avr 2012;16(4):e256-61

congénitale chez les femmes ayant arrêté leur scolarité en primaire que celles ayant effectué des études secondaires ou supérieures (49). Par ailleurs, Araùjo *et al* retrouve en 2010 au Brésil, une augmentation du risque (OR 7.97, IC95% = 1.03-12.15) de présenter une syphilis au cours de la grossesse chez les femmes ayant effectué moins de 9 ans de scolarité (50¹).

Les résultats retrouvés dans notre étude semblent aller dans le même sens que les différentes études à ce sujet. On peut donc supposer fortement qu'à la Réunion, les conditions socio-économiques défavorables soient un facteur prédictif de syphilis au cours de la grossesse. Cependant, le seul facteur « bénéficiaire de la CMU » ne pourrait à lui seul indiquer à un dépistage ciblé dans une île où 1/3 de la population (34.1%) bénéficie de la CMU.

d) Le statut de mère isolée

Dans cette étude, 21 femmes soit 25% d'entre elles présentaient le statut de mère isolée. Les données sur le nombre de mères isolées peuvent être extrapolées du nombre de bénéficiaires de l'allocation parent isolé à la Réunion. L'ARS a mené entre 2000 et 2007 une enquête pour quantifier ces femmes(51²), ainsi, il a été retrouvé qu'en 2007, 6% des femmes Réunionnaises âgées de 15 à 49 ans (soit 13 076 femmes) bénéficiaient de cette allocation. Le chiffre retrouvé dans cette étude est donc 4 fois supérieur à la moyenne Réunionnaise en 2007. Cette différence pourrait s'expliquer par des comportements sexuels plus « à risque » car d'une part avec plusieurs partenaires et d'autre part un isolement social et des difficultés

¹ (50) Araújo MAL, de Freitas SCR, de Moura HJ, Gondim APS, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. BMC Public Health. 2013;13:206

² (51) ARS océan indien. Etude sur les bénéficiaires de l'allocation de parent isolé à la réunion en 2000 et 2007. 16 déc 2009

économiques ; ces dernières, pouvant être à l'origine d'un mauvais suivi médical et de la grossesse.

Ce facteur prédictif a aussi été retrouvé par Araùjo *et al* en 2010 au Brésil. Dans son étude, le fait d'être « femme célibataire » augmentait le risque de développer un syphilis au cours de la grossesse (OR=3,75 ; IC95%=1,03-12,15) (50¹). Le célibat avait aussi été évoqué comme piste à explorer par Ramiandriosa *et al* dans son étude entre 2004 et 2009 sur la syphilis congénitale à la Réunion(45²).

Le statut de mère isolée semble donc aussi être un facteur prédictif de syphilis au cours de la grossesse et pourrait orienter un dépistage plus ciblé.

e) l'âge à la découverte de la grossesse

Dans cette série, lors de la découverte de leur sérologie positive, l'âge moyen des femmes était de 24 ans et 10 mois et l'âge médian de 24 ans. Douze patientes soit 14% d'entre elles étaient mineures.

Cet âge médian est légèrement inférieur l'âge médian Réunionnais à l'accouchement, en effet les données de l'INSEE en 2009 donnaient un âge médian pour l'accouchement à la réunion de 28 ans(52³).

Ces chiffres sont relativement similaires à ceux de l'étude de Carles *et al* qui entre 1992 et 2004 retrouvaient une médiane de 23 ans (48⁴). Ils sont en revanche relativement supérieurs

¹ (50) Araùjo MAL, de Freitas SCR, de Moura HJ, Gondim APS, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. BMC Public Health. 2013;13:206

² (45) Ramiandriosa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, *et al*. Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;7-9

³ (52) Michailesco F. Démographie - Un taux de fécondité toujours élevé qui ne baisse plus. INSEE. 2009

⁴ (48) Carles G, Lochet S, Youssef M, El Guindi W, Helou G, Alassas N, *et al*. Syphilis et grossesse, Etude de 85 cas en Guyanne française. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2008;37(4):353-7

à ceux observés dans l'étude de Ramiandriosa *et al* qui à la Réunion entre 2004 et 2009 retrouvaient un âge médian de 22 ans (43¹).

L'âge au travers de cette série ne semble pas être un facteur prédictif important quant à la survenue d'une syphilis au cours de la grossesse.

f) Les partenaires multiples au cours de la grossesse

Cinq femmes ont eu au cours de leur grossesse plusieurs partenaires soit 6% des patientes incluses dans l'étude.

La syphilis étant une maladie sexuellement transmissible, il semble donc logique que le fait d'avoir des partenaires sexuels multiples au cours de la grossesse (ou que le partenaire ait des partenaires multiples au cours de la grossesse) soit un facteur de risque indéniable.

Ce facteur de risque est déjà pris en compte par les recommandations actuelles de l'HAS qui préconise de renouveler le dépistage au cours du 3^{ème} trimestre en cas de nouveau partenaire depuis le dépistage du premier trimestre (19²).

g) Le contact avec le milieu carcéral

Quatre femmes soit 5% des patientes incluses dans l'étude présentaient le facteur de risque contact avec le milieu carcéral.

Il est difficile d'avoir un chiffre de référence pour évaluer l'importance de cette valeur.

Cependant, la population carcérale en 2009 selon l'INSEE était de 1194 personnes. Par ailleurs, la population réunionnaise en 2010 de plus de 20 ans, en 2010 toujours selon

¹ (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al*. la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

² (19) Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007

l'INSEE était de 546 600 personnes (53¹). On peut donc estimer la population carcérale à environ 0.22% de la population Réunionnaise. Ce chiffre tout en restant une estimation grossière de cette population peut cependant, être rapproché de celui de notre étude - 5% - et laisser supposer que le contact avec le milieu carcéral est un facteur prédictif important de survenue de syphilis au cours de la grossesse.

La prévalence de la syphilis dans la population carcérale Réunionnaise a été mise en avant par Renault *et al* en 2010 (42²). Entre 2004 et 2008 il avait répertorié les cas de syphilis à la Réunion et 21,1% des cas (soit 8 patients) avaient été détecté au cours de bilan systématique d'incarcération.

h) Origine géographique

- Madagascar

Quinze femmes soit 18% des grossesses incluses dans l'étude entraient dans la catégorie « contact avec Madagascar ».

Estimer la part de la population Réunionnaise entrant dans la catégorie « contact avec Madagascar » est difficile. Cependant l'INSEE a publié les chiffres de l'estimation de la population d'immigrés à la Réunion (54³). Le nombre de migrants Malgaches dans la population Réunionnaise est de 1600 en 2009 soit 0,2% des habitants de l'île. Cette différence importante entre les 18% de cette série et les 0.2% de la population semble indiquer un possible facteur prédictif de syphilis au cours de la grossesse chez les femmes ayant un contact avec Madagascar.

¹ (53) INSEE. Recensements de la population (1954 à 2008) ; projection de population en 2010. 2012

² (42) Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7

³ (54) INSEE. Les immigrés à La Réunion en 2009 Moins de 2 % de la population. 2009

Ce rapport semble logique pour deux raisons :

- La proximité géographique de Madagascar : La Réunion et Madagascar ne sont éloignés que de 700 km. Comme précisé plus haut, un important flux de population existe entre ces deux îles pour des raisons migratoires mais aussi touristiques avec une part non négligeable de tourisme sexuel.
- La haute prévalence de la syphilis dans ce pays : l'institut national de la statistique Malgache retrouvait entre 2003 et 2004 une prévalence de la syphilis de 3,8% dans la population malgache en âge de procréer(38¹). Cependant ce chiffre semble sous-estimer cette prévalence. En effet, Trope *et al* retrouvait en 2012 une prévalence des sérologies positives au cours de la grossesse de 6% (29²).

Les chiffres retrouvés dans cette série ne sont pas en corrélation avec le travail de Ramiandriosa *et al* dans son étude sur la syphilis congénitale entre 2004 et 2009 à la Réunion (45³). Selon ses résultats, la proximité avec un pays de forte endémie comme Madagascar ne semble pas avoir d'impact sur la situation insulaire. Cette différence pourrait s'expliquer par une différence de puissance entre les études : 18 dossiers pour Ramiandriosa *et al* contre 85 dans notre série.

- Mayotte

Huit femmes soit 9% des patientes de cette série entrent dans la catégorie « contact avec Mayotte ».

¹ (38) Institut National de la Statistique (INSTAT) (Madagascar). Enquête Démographique et de Santé, Madagascar 2003-2004: rapport de synthèse. 2005

² (29) Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2014;12(6):705-14

³ (45) Ramiandriosa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, *et al*. Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. *Bulletin de veille sanitaire* N°6/2010. juill 2010;7-9

Les chiffres du nombre de natifs Mahorais vivant à la Réunion est assez Vague. En effet si l'INSEE chiffrait ce nombre à 5900 en 2010 (53¹), selon la fédération des associations Mahoraises, ce chiffre se rapprocherait plutôt de 60 000 personnes (non vérifiable). La population d'origine Mahoraise à la Réunion serait donc comprise entre 0,71% et 7,2% de la population de l'île.

Devant cette difficile évaluation de la population Mahoraise à la Réunion, il semble difficile d'interpréter les résultats de notre série. Cependant, Saindou *et al* entre 2008 et 2009 retrouvait une prévalence des sérologies syphilitiques positives au cours de la grossesse de 2,1% (40²). Cette prévalence mise en relation avec la prévalence en 2013 dans notre série de 0.12% et le nombre important de personnes natives de Mayotte à la Réunion pourrait justifier la réalisation d'études supplémentaires pour explorer ce sujet.

VI. Limite de l'étude

1. Population

La principale limite de l'étude est le nombre de patientes incluses. En effet, plus de 85 cas aurait permis de donner plus de poids à la recherche de facteur prédictif.

Peut-être, aurait-il fallu élargir l'étude à l'ensemble des maternités de l'île. Cela aurait en plus permis de retrouver les dossiers des deux mères ayant accouché en maternité privée. Cet élément pourrait être approfondi par une étude complémentaire.

Par ailleurs le chiffre de prévalence de 0.12% obtenu peut être surestimé, en effet, le chiffre du nombre d'accouchement constatés au CHGM de St Paul en 2013 est de 1873 alors que le

¹ (53) INSEE. Recensements de la population (1954 à 2008) ; projection de population en 2010. 2012

² (40) Saindou M, Bénet T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, *et al*. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. oct 2012;119(1):61-5

nombre de naissance du rapport d'activité de 2013 est de 1452. Cette différence si elle se confirme dans les autres centres avec la même importance soit +29% ramènerait la prévalence de la sérologie syphilitique au cours de la grossesse à 0.09%.

2. Les biais

a) Biais de sélection liés aux laboratoires

Ce biais influe sur la sélection des patientes. Effectivement, à l'exception du laboratoire de St Denis tous les laboratoires ont vu changer leur logiciel d'enregistrement des résultats au cours des quinze dernières années. Ainsi seul le laboratoire de St Denis a pu exporter les résultats de TPHA et de VDRL sur l'ensemble de la période de janvier 2003 à décembre 2013 de façon exhaustive.

Concernant le laboratoire du GHSR de St Pierre, les résultats de TPHA et de VDRL n'ont été disponibles que sur la période : décembre 2003 à décembre 2013.

Au CHGM de St Paul les résultats VDRL et TPHA du laboratoire de l'hôpital n'ont été disponibles que pour la période de janvier 2006 à décembre 2013.

Enfin au GHSR de St Benoit, les résultats du laboratoire n'ont été disponibles que de janvier 2010 à décembre 2013.

Le recrutement du GHSR et du CHD représentant 65% des cas inclus dans l'étude, le biais de recrutement induit par le CHGM et le GHER n'influence probablement pas les résultats obtenus par cette étude.

Par ailleurs, en comparant l'évolution des cas entre le CHD et le GHSR où le recueil a pu être possible de décembre 2003 à décembre 2013 avec les données de l'ensemble des hôpitaux

publiques de l'île, on obtient des résultats très similaires avec un pic de prévalence en 2010 puis une décroissance avec une stagnation relative du nombre de cas à partir de 2012.

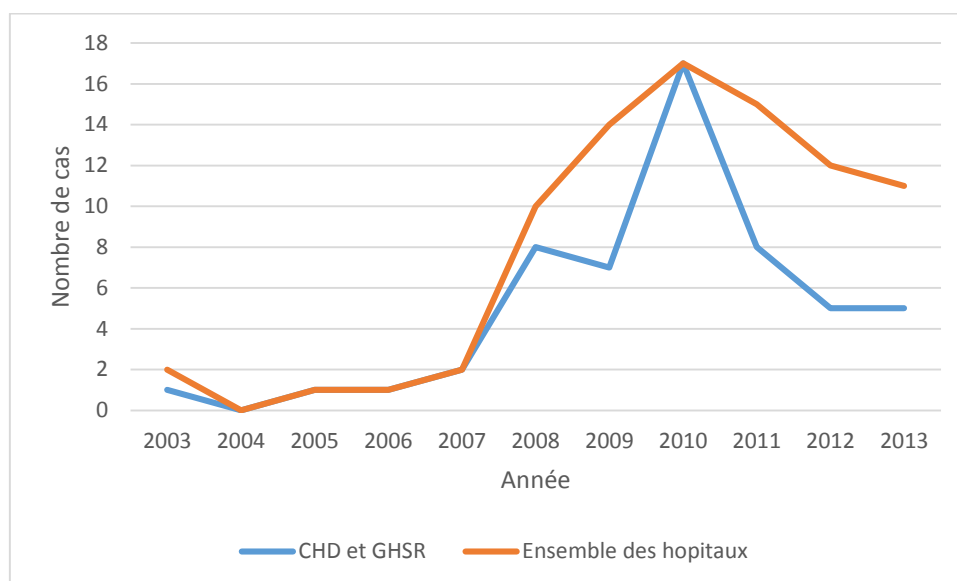


Figure 20: Comparaison entre le nombre de cas par an au CHD et au GHSR avec le nombre de cas par an dans l'ensemble des hôpitaux publics de l'île

b) Biais de sélection secondaire aux dossiers médicaux

La part des patientes entrant dans la catégorie « conditions socio-économiques défavorables » de l'hôpital de St Paul a probablement été sous-évaluée. En effet, à la différence des dossiers des autres hôpitaux, les dossiers médicaux du CHGM ne comportaient pas pour la plupart d'information administrative concernant la présence ou non d'une CMU.

3. Limites intrinsèques à l'étude

Cette étude, rétrospective et descriptive ne permet que d'émettre des hypothèses quant aux facteurs prédictifs des sérologies syphilitiques au cours de la grossesse.

Il pourrait donc être intéressant de confirmer ces probables facteurs prédictifs par une étude cas témoins ou encore une étude de cohorte.

c) Conclusion

Cette étude réalisée entre 2003 et 2013 dans les 4 centres hospitaliers publics de la Réunion (St Pierre, St Denis, St Paul et St Benoit) retrouve 85 cas de sérologie syphilitique positive pendant la grossesse.

Elle confirme la recrudescence des sérologies syphilitiques chez les femmes enceintes à la Réunion à partir de 2007 déjà suspectée par Ramiandriosa *et al* (43¹).

On retrouve un pic de prévalence en 2010 puis une décroissance des cas pouvant suggérer l'efficacité des mesures mises en place dans le cadre du bulletin de veille sanitaire de l'INVS. Cependant on note à partir de 2012 une stagnation du nombre de cas sans retour à la situation d'avant 2007. Il semble donc nécessaire de renforcer encore les mesures de lutte contre cette pathologie.

Les facteurs prédictifs de sérologie syphilitique au cours de la grossesse qui ressortent le plus dans cette étude sont :

- La co-infection avec l'hépatite C
- Un mauvais suivi de la grossesse
- Le statut de mère isolé
- Des conditions socio-économiques défavorables
- Contact avec Madagascar
- Partenaires multiples
- Contact avec le milieu carcéral

¹ (43) Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al*. la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2

D'autres éléments semblent liés mais avec une importance moindre:

- Le contact avec Mayotte
- Grossesse chez une patiente mineure

Ces différents facteurs prédictifs ne pourraient être confirmés que par une étude cas-témoin ou de cohorte.

Cependant la gravité de cette pathologie et la simplicité du diagnostic et du traitement pourrait indiquer à la Réunion l'élargissement des recommandations de dépistage de la syphilis au cours de la grossesse avec notamment la réalisation d'une deuxième sérologie au 3^{ème} trimestre en présence d'un ou plusieurs critères cités ci-dessus.

Il pourrait par ailleurs être intéressant d'évaluer l'état des lieux des connaissances des médecins généralistes à ce sujet et au besoin de mettre en place une campagne de sensibilisation pour renforcer la réalisation de sérologies syphilitiques au premier trimestre de grossesse et au 3^{ème} trimestre en cas de facteur de risque.

REFERENCES :

1. Fracastoro G, Choulant L. Hieronymi Fracastori Syphilis sive Morbus gallicus [Internet]. Lipsiae : Apud Leopoldum Voss; 1830 [cité 9 juin 2014]. 90 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/hieronymifracast00frac>
2. Cockburn TA. The origin of the treponematoses. Bull World Health Organ. 1961;24(2):221-8.
3. Willcox RR. The Evolutionary Cycle of the Treponematoses*. Br J Vener Dis. juin 1960;36(2):78-91.
4. Hudson EH. Treponematoses and African Slavery*. Br J Vener Dis. mars 1964;40(1):43-52.
5. HUDSON EH. Treponematoses and Anthropology. Ann Intern Med. 1 juin 1963;58(6):1037-49.
6. Centurion-Lara A, Molini BJ, Godornes C, Sun E, Hevner K, Van Voorhis WC, *et al.* Molecular Differentiation of *Treponema pallidum* Subspecies. J Clin Microbiol. sept 2006;44(9):3377-80.
7. Mulligan CJ, Norris SJ, Lukehart SA. Molecular Studies in *Treponema pallidum* Evolution: Toward Clarity? PLoS Negl Trop Dis. 23 janv 2008;2(1):e184.
8. Syphilis et autres tréponomatoses. EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 24^e éd. 2014. p. 335-9.
9. LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev. 1 janv 2006;19(1):29-49.
10. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, *et al.* Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. Science. 17 juill 1998;281(5375):375-88.
11. Janier M, Caumes E. syphilis. EMC - Dermatologie. 2012^e éd. p. 1-19 [Article 98-445 - A - 10].
12. Dupin N, Farhi D. Syphilis. Presse Médicale. avr 2013;42(4):446-53.
13. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: Resurgence of an old problem. JAMA. 17 sept 2003;290(11):1510-4.
14. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev. janv 2005;18(1):205-16.

15. Janier M, hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potocnik M, *et al.* 2014 European Guideline on the management of Syphilis. 2014.
16. Guide des examens spécialisés - Laboratoire CERBA [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.lab-cerba.com/index.php/fr/espace-medecin/guide-des-examens-specialises>
17. Nizard J, Benoist G. Syphilis et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 2008;37:29-33.
18. Narducci F, Switala I, Rajabally R, Decocq J, Delahousse G. [Maternal and congenital syphilis]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 1998;27(2):150-60.
19. Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007.
20. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol. mars 1990;75(3 Pt 1):375-80.
21. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BSN. The Jarisch–Herxheimer reaction: Revisited. Travel Med Infect Dis. juill 2013;11(4):231-7.
22. Department of Reproductive Health and Research. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. World Health Organ. 2007;
23. Department of Reproductive Health and Research. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. World Health Organ. 2012;
24. Weissenburger S, Rosolen B, Mahé A, De Briel D, Mohseni-Zadeh M, Martinot M. P-12: Épidémiologie et parcours de soins des cas de syphilis. Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):85.
25. réseau RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). 2011;Institut de veille sanitaire:pp 1-5.
26. PEREL C, GALLAY A, GOULET V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? : enquête à partir du PMSI (2005-2007) [Internet]. 2011. pp. 298-300 p. Disponible sur: http://mediatheque.lecrips.net/index.php?lvl=notice_display&id=84733
27. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 9 mai 2014;63(18):402-6.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis - United States, 2003-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 avr 2010;59(14):413-7.

29. Trope LA, Wijesooriya NS, Broutet N, Temmerman M, Newman L. Reaching beyond pregnant women to eliminate mother-to-child transmission of syphilis in Africa. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2014;12(6):705-14.
30. Cohen MS, Henderson GE, Aiello P, Zheng H. Successful eradication of sexually transmitted diseases in the People's Republic of China: implications for the 21st century. *J Infect Dis.* oct 1996;174 Suppl 2:S223-9.
31. Tucker JD, Chen X-S, Peeling RW. Syphilis and Social Upheaval in China. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1658-61.
32. Domingues RMSM, Szwarcwald CL, Junior S, Borges PR, Leal M do C, Domingues RMSM, *et al.* Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study. *Rev Saúde Pública.* oct 2014;48(5):766-74.
33. Department of Health. Kenya AIDS Indicator Survey 2007. Department of Health. Nairobi, Kenya; 2009;
34. Kenyon CR, Osbak K, Buyze J. The Prevalence of HIV by Ethnic Group Is Correlated with HSV-2 and Syphilis Prevalence in Kenya, South Africa, the United Kingdom, and the United States. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 24 sept 2014;2014:e284317.
35. Gray RH, Wabwire-Mangen F, Kigozi G, Sewankambo NK, Serwadda D, Moulton LH, *et al.* Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol.* 1 nov 2001;185(5):1209-17.
36. Fonck K, Kidula N, Jaoko W, Estambale B, Claeys P, Ndinya-Achola J, *et al.* Validity of the vaginal discharge algorithm among pregnant and non-pregnant women in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect.* 2 janv 2000;76(1):33-8.
37. Xueref S, Holianjavony J, Daniel R, Kerouedan D, Fabry J, Vanhems P. The absence of HIV seropositivity contrasts with a high prevalence of markers of sexually transmitted infections among registered female sex workers in Toliary, Madagascar. *Trop Med Int Health.* 1 janv 2003;8(1):60-6.
38. Institut National de la Statistique (INSTAT) (Madagascar). Enquête Démographique et de Santé, Madagascar 2003-2004: rapport de synthèse. 2005;
39. Frickmann H, Schwarz NG, Girmann M, Hagen RM, Poppert S, Crusius S, *et al.* Serological survey of HIV and syphilis in pregnant women in Madagascar. *Trop Med Int Health.* 1 janv 2013;18(1):35-9.
40. Saindou M, Bénet T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, *et al.* Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2012;119(1):61-5.
41. P Renault, Solet J-L. Résultats des examens biologiques de la syphilis dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale de la Réunion. INVS. sept 2003;

42. Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Fillieul L. Recrudescence de la syphilis à la Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;2-7.
43. Ramiandriosa J, Aubert L, alessandri J, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, *et al.* la syphilis congénitale à la réunion 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;10-2.
44. Aubert L, Gallay A, Bouyssou A, Renault P, Fillieul L. Proposition d'extension du système de surveillance de la syphilis à la Réunion. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;12-4.
45. Ramiandriosa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, *et al.* Investigation épidémiologique autour de cas de syphilis récente et congénitale à la Réunion, 2004-2009. Bulletin de veille sanitaire N°6/2010. juill 2010;7-9.
46. Faulques B, Michault A, Sevidjian B, Barau G, Pawlotsky J, Dhumeaux D. Prévalence de l'infection virale C chez les femmes enceintes à l'île de la Réunion. Gastroentérologie Clin Biol. mai 1999;23(3):355.
47. Fillieul L, Balleydier E, Brottet E, Larrieu S, Mathieu I, Pages F, *et al.* Surveillance des hépatites B et C à la Réunion, 2010-2012. CIRE Océan Indien. 16 mai 2014;point épidémiologique(17).
48. Carles G, Lochet S, Youssef M, El Guindi W, Helou G, Alassas N, *et al.* Syphilis et grossesse, Etude de 85 cas en Guyanne française. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2008;37(4):353-7.
49. Parker LA, Deschutter EJ, Bornay-Llinares FJ, Hernandez-Aguado I, Silva G, Piragine R del C, *et al.* Clinical and socioeconomic determinants of congenital syphilis in Posadas, Argentina. Int J Infect Dis. 1 avr 2012;16(4):e256-61.
50. Araújo MAL, de Freitas SCR, de Moura HJ, Gondim APS, da Silva RM. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. BMC Public Health. 2013;13:206.
51. ARS océan indien. Etude sur les bénéficiaires de l'allocation de parent isolé à la réunion en 2000 et 2007. 16 déc 2009;
52. Michailesco F. Démographie - Un taux de fécondité toujours élevé qui ne baisse plus. INSEE. 2009;
53. INSEE. Recensements de la population (1954 à 2008) ; projection de population en 2010. 2012.
54. INSEE. Les immigrés à La Réunion en 2009 Moins de 2 % de la population. 2009.

Title

Outbreak of the number of cases of syphilitic serologies during the pregnancy on the Reunion Island, Study on 85 cases from 2003 till 2013

Summary :

Introduction: Syphilis is on the rise in France and in other developing countries, especially since the early 2000's in the homosexual population. On Reunion Island, this increase is also affecting the heterosexual population and therefore women of childbearing age. Available data on positive syphilis serology in pregnant women is limited, especially from 2009. The main objective of this study was to determine the number of positive syphilitic serology in pregnant women during the period from 2003 to 2013 on Reunion Island. The secondary objective was to find predictors that can guide targeted serology.

Method: Descriptive multicentric retrospective study on prevalence over a period of 10 years from the first of January 2003 to 31st of December 2013 in the four public hospitals in Reunion Island: the GHSR of St Pierre, the CHD of St Denis, the CHGM of St Paul and the GHSR of St Benoit. All women having been pregnant and TPHA and VDRL positive during this period were included.

Results: 85 pregnancies were included in this study. The distribution according to the year is as follows: 2 cases in 2003 , no cases in 2004 , 1 case in 2005 and 2006 , 2 cases in 2007 , 10 cases in 2008 , 14 cases in 2009, 17 cases 2010, 15 cases in 2011 , 12 cases in 2012 and 11 cases in 2013.

Discussion: This study confirms the data already known until 2008, and it indicates that the measures set up from 2010 had limited effectiveness. This study also finds predictors such as: co-infection with HCV, poor monitoring of pregnancy, isolated mother status, unfavorable socioeconomic conditions, contact with Madagascar, multiple partners and contact with prisons. These factors must be confirmed by a case-control or cohort.

Keywords

Syphilis - Pregnancy - Reunion - Epidemiology - Risk factor - Coinfection - Bacterial sexually transmitted diseases

Résumé

Introduction : La syphilis est en recrudescence en France métropolitaine et dans les pays en voie de développement, depuis le début des années 2000 surtout au sein de la population homosexuelle. Sur l'île de la Réunion, cette recrudescence semble toucher aussi la population hétérosexuelle et donc les femmes en âge de procréer. Peu de données sont connues sur les sérologies syphilitiques positives chez les femmes enceintes à la Réunion notamment à partir de 2009. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le nombre de sérologie syphilitique chez les femmes enceintes au cours de la période 2003-2013 sur l'île de la Réunion. L'objectif secondaire était de retrouver des facteurs prédictifs pouvant orienter des sérologies ciblées.

Méthode : Etude rétrospective multicentrique descriptive de prévalence sur une période de 10 ans du premier janvier 2003 au 31 décembre 2013 dans les 4 centres hospitaliers publics de l'île de la Réunion : le GHSR de St Pierre, le CHD de St Denis, le CHGM de St Paul et le GHSR de St Benoit. Etaient incluse toute femme enceinte présentant au cours de cette période TPHA et VDRL positifs.

Résultats : 85 grossesses ont été incluses dans cette étude. La répartition en fonction de l'année se fait de la manière suivante : 2 cas en 2003, aucun cas en 2004, 1 cas en 2005 et 2006, 2 cas en 2007, 10 cas en 2008, 14 cas en 2009, 17 cas en 2010, 15 cas en 2011, 12 cas en 2012 et 11 cas en 2013.

Discussion : Cette étude confirme les données déjà connues jusqu'en 2008, et indique que les mesures mises en place à compter de 2010 ont eu une efficacité limitée. Elle retrouve par ailleurs des facteurs prédictifs tel que : la co-infection avec le VHC, le mauvais suivi de la grossesse, le statut de mère isolée, des conditions socio-économiques défavorables, un contact avec Madagascar, des partenaires multiples et un contact avec le milieu carcéral. Ces facteurs devant être confirmés par une étude cas-témoins ou de cohorte.

Médecine Générale

Mots-clés

Syphilis – Grossesse - Ile de la Réunion - Epidémiologie - Facteur prédictif - Co infection – Infection sexuellement transmissible

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Université Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex