



HAL
open science

Evaluation de la prise en charge maternelle et infantile en cas de risque de syphilis congénitale à La Réunion : étude rétrospective de 2008 à 2014 au CHU Félix Guyon, Saint-Denis de La Réunion

Marion Le Chevalier de Préville

► **To cite this version:**

Marion Le Chevalier de Préville. Evaluation de la prise en charge maternelle et infantile en cas de risque de syphilis congénitale à La Réunion : étude rétrospective de 2008 à 2014 au CHU Félix Guyon, Saint-Denis de La Réunion . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01302871

HAL Id: dumas-01302871

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302871>

Submitted on 15 Apr 2016

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.

Faculté de Médecine
Université Bordeaux 2 Victor Ségalen
Année 2015-2016

N° 3017

**Thèse présentée pour le diplôme
d'Etat de Docteur en Médecine
Spécialité Pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 11 avril 2016

à Bordeaux

par **Marion Le Chevalier de Préville**

**Evaluation de la prise en charge maternelle et infantile en cas
de risque de syphilis congénitale à La Réunion**

Etude rétrospective de 2008 à 2014 au CHU Félix Guyon,

Saint-Denis de La Réunion

Directeur de thèse : M. Le Docteur Duksha Ramful

Président du jury : M. Le Professeur Jean-Marie Denis Malvy

Membres du Jury

M. Le Professeur Jean-Bernard Gouyon

M. Le Professeur Peter Von Theobald

Mme. Le Docteur Bénédicte Roquebert

M. Le Docteur Nicolas Traversier

M. Le Docteur Duksha Ramful

Remerciements

A mon Président de Thèse,

Monsieur Le Professeur Jean-Marie Denis Malvy,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Service des maladies infectieuses et tropicales au CHU de Bordeaux.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous exprime à travers cette présidence mon profond respect.

A mon rapporteur de Thèse,

Monsieur Le Professeur Jean-Bernard Gouyon,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Service de réanimation néonatale et pédiatrique au CHU de La Réunion - site GHSR à Saint Pierre.

Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez accepter mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Peter Von Theobald,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Service de gynécologie et d'obstétrique au CHU de La Réunion - site Félix Guyon à Saint Denis.

Merci de votre enthousiasme pour mon travail.

Trouvez ici la preuve de mon profond respect.

A Madame Le Docteur Bénédicte Roquebert,
Maître de Conférences Universitaires et Praticien Hospitalier de Virologie et de Biologie moléculaire,
Laboratoire du CHU de La Réunion – site Félix Guyon à Saint Denis.

Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez accepter mes remerciements et mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Nicolas Traversier,
Praticien Hospitalier,
Laboratoire de microbiologie au CHU de La Réunion – site Félix Guyon à Saint Denis.

Un grand merci, Nicolas, pour ton aide si précieuse. Sans toi, ce travail n'aurait pas pu débuter.

Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils avisés.

Trouve ici toute ma gratitude.

A Monsieur Le Docteur Duksha Ramful,

Praticien Hospitalier,

Service de réanimation néonatale et pédiatrique CHU de La Réunion – site Félix Guyon à Saint Denis.

Un profond merci pour m'avoir guidé dans ce travail.

Merci pour ta patience, ta gentillesse, ton écoute, ta disponibilité et des conseils avisés.

J'ai beaucoup appris grâce à toi.

Trouve ici toute ma reconnaissance.

A mes parents,

Merci de m'avoir donné le goût pour les études.

Merci de m'avoir soutenu lorsque j'ai douté.

A mes sœurs Pauline et Margaux,

A mon frère Edouard,

Merci d'avoir accepté toutes ces années d'études.

Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin.

A ma grand-mère Roseline,

Merci pour ton soutien et ta gentillesse.

A mes amis fidèles, Claire, Camille, Rémy,

Merci d'avoir été à mes côtés depuis toutes ces années.

A toi Gaëtan, mon mari,

Sans toi, tout ça n'aurait pas pu être possible,

Merci d'être à mes côtés depuis presque dix ans,

Merci pour ton soutien, ta présence, ton écoute, tes conseils,

Merci pour toutes ces années de sacrifice pour mes études.

A toi Clémence, ma fille,

J'ai commencé ce travail tu étais encore dans mon ventre et aujourd'hui je le présente devant toi.

Tu me remplis de bonheur chaque jour et me donne d'avantage de force pour avancer.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	6
Liste des abréviations	9
I. Introduction.....	13
A. La syphilis.....	13
1. Historique	13
2. Agent pathogène [9, 10, 11, 12].....	21
3. Clinique [10, 13, 14]	25
a) La syphilis primaire	25
b) La syphilis secondaire	27
c) La syphilis latente	29
d) La syphilis tertiaire.....	29
e) La neurosyphilis	30
4. Syphilis et VIH [17, 18].....	31
5. Syphilis et grossesse [20, 21, 22].....	31
6. La syphilis congénitale [10, 21, 22, 23].....	32
a) Signes foetaux	33
b) Syphilis congénitale précoce	33
c) Syphilis congénitale tardive.....	34
7. Diagnostic biologique [10, 11, 12].....	36
a) Identification directe	36
b) Identification indirecte	39
c) Interprétation	45
d) Recommandations de dépistage	47
8. Traitement [13, 20, 27, 29, 30].....	51
a) Généralités	51
b) En cas de grossesse	52
c) Chez le nouveau-né	53
B. Epidémiologie.....	55
1. Au niveau mondial.....	55
a) Données générales	55
b) La syphilis congénitale : une priorité pour l'OMS	56
2. Recrudescence de la syphilis dans les pays développés	56

a)	Aux Etats-Unis	57
b)	En Europe	59
c)	En France	59
d)	A La Réunion.....	63
e)	Pourquoi cette réémergence	66
f)	Réseaux de surveillance en France.....	66
II.	Matériel et Méthodes	67
A.	Caractéristiques de l'étude	67
B.	Critères d'inclusion des patients	67
C.	Méthodes	68
III.	Résultats	70
A.	Population	70
1.	Nombre et répartition des cas	70
2.	Données socio-démographiques et comportementales.....	70
3.	Données gynéco-obstétriques	71
a)	Données générales	71
b)	Données échographiques.....	71
c)	Issues de grossesse.....	72
B.	Prise en charge maternelle.....	74
1.	Dépistage maternel	74
2.	Traitement maternel	74
C.	Prise en charge infantile.....	76
1.	Classification CDC des enfants (<i>cf. annexe 3</i>).....	76
a)	Cas des 7 enfants classés en scénario CDC 1 (syphilis hautement probable ou prouvée) 78	
b)	Cas des 20 enfants classés en scénario CDC 2 (syphilis congénitale possible).....	84
c)	Cas des 5 enfants classés en scénario CDC 3 (syphilis congénitale peu probable)	85
d)	Cas de l'enfant classé en scénario CDC 4 (syphilis congénitale improbable)	85
2.	Evaluation néonatale, traitement et suivi des 31 enfants nés vivants	86
a)	Enfants classés en scénario CDC 1.....	86
b)	Enfants classés en scénario CDC 2.....	86
c)	Enfants classés en scénario CDC 3.....	87
d)	Enfant classé en scénario CDC 4.....	88
e)	Au total	88
IV.	Discussion	90
V.	Conclusion	100
	Annexes	102

Annexe 1 : Tableau IV : Recommandations thérapeutiques en cas de syphilis précoce, syphilis tardive et de neurosyphilis en fonction du pays. [27, 29, 36]	103
Annexe 2: Tableau V : Recommandations thérapeutiques en cas de syphilis pendant la grossesse et de syphilis congénitale en fonction du pays. [27, 29, 36].....	104
Annexe 3 : Tableau VI : Recommandations de la prise en charge infantile selon les scénarios CDC de 2006 [29].....	105
Annexe 4 : Tableau VII : Critères diagnostiques de syphilis congénitale et stratification du risque selon les recommandations anglaises de 2015 (UK guidelines) [36]	106
Annexe 5: Epidémiologie européenne de la syphilis (source ECDC). [50].....	107
Résumé.....	114
Abstract	115

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASPC : Agence de santé publique du Canada

BW : Sérologie syphilitique de Bordet-Wassermann

BPG : Benzathine pénicilline G

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHFG : Centre Hospitalier Félix Guyon

CIDDIST : Centre d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles

CIRE OI : Cellule de l'InVS en région océan indien

CNR : Centre national de référence

ECDC : European Centers for Disease Control and Prevention

FCS : Fausse couche spontanée

FTA abs : Fluorescent Treponemal Antibody absorption test

HSM : Hépatosplénomégalie

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

Ig : Immunoglobuline

IM : Intramusculaire

IST : Infection sexuellement transmissible

IUSTI : International union sexually transmitted infectious

IV : Intraveineux

IVG : Interruption volontaire de grossesse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MFIU : Mort fœtale in utero

MFN : Microscope à fond noir

OGE : Organes génitaux externes

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'informations

RCIU : Retard de croissance intra utérin

RPR : Rapid Plasma Reagin

SA : Semaine d'aménorrhée

SC : Syphilis congénitale

T. pallidum : *Treponema pallidum*

TPHA: *Treponema pallidum* Haemagglutination test

TP-PA : *Treponema pallidum* Particle Agglutination

VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory test

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

« L'atavisme, c'est comme la syphilis : les enfants trinquent. »

Frédéric Dard

Les infections sexuellement transmissibles, et notamment la syphilis, sont depuis les années 2000 en recrudescence dans les pays développés.

Si en France métropolitaine la recrudescence de la syphilis concerne essentiellement la communauté homosexuelle, à La Réunion la proportion d'hétérosexuels, et notamment des femmes en âge de procréer, est beaucoup plus importante.

L'extension de la syphilis à cette population a entraîné une réapparition des cas de syphilis congénitale à La Réunion depuis 2008.

De nos jours, la syphilis congénitale ne devrait quasiment plus exister en France grâce au dépistage systématique de cette maladie au premier trimestre de grossesse.

L'objectif de notre étude était de savoir si la prise en charge maternelle et infantile était adaptée en cas de risque de syphilis congénitale à La Réunion.

I. Introduction

A. La syphilis

1. Historique

En **1494**, à Barcelone, une **épidémie** caractérisée par la survenue de lésions génitales sexuellement transmissibles se déclare [1].

Deux grandes théories s'affrontent alors sur l'origine de cette maladie [1, 2]:

- La première est dite *post colombienne*. La syphilis aurait été importée du nouveau monde par l'équipage de Christophe Colomb en Espagne en 1493. Cette théorie est défendue par Fernando Di Oviedo, historien espagnol au XVIe siècle.
- La seconde, dite *pré colombienne*, soutient que la maladie est bien plus ancienne et qu'elle existait déjà en Europe. Cette hypothèse repose sur des arguments archéologiques, s'appuyant sur la découverte d'ossements humains (Angleterre, Italie, France) présentant des lésions osseuses très évocatrices de syphilis.

Une troisième théorie moins répandue attribuerait l'origine de la syphilis aux esclaves noirs atteints de pian (tréponématose bénigne essentiellement cutanée) évoluant dans des conditions écologiques différentes, et qui se serait transformée en infection vénérienne. Cette mutation aurait comme point de départ l'île de Cuba [1].

La première grande diffusion de cette maladie a eu lieu parmi les soldats (mercenaires venus de toute l'Europe) de Charles VIII qui assiègent Naples en 1494, d'où le nom de « **mal de Naples** ».

La maladie s'étend ensuite à toute l'Europe lors des guerres d'Italie (1494-1559) [1, 3].



Tableau illustrant la syphilis au XVI^e siècle

Elle prend alors différents noms : « le mal espagnol », « **le mal français** », « le mal napolitain » ou encore « la grosse vérole ». Dans ce climat de peur, chaque peuple accuse son voisin de lui avoir transmis cette maladie.

A la fin du XV^e siècle, le Docteur Antonio Benivieni (1443-1502), médecin italien, comprend que la maladie peut se transmettre de la mère à l'enfant.

En 1530, un **poème** de l'Italien **Girolamo Fracastoro** [3], intitulé « *Syphilis sive morbus gallicus* » (traduit par « *la syphilis ou le mal français* ») raconte l'histoire d'un berger du nom de « Syphilus » qui est frappé par ce terrible fléau pour avoir déshonoré Apollon. La nymphe *America* dans ce récit apporte un remède tiré de l'arbuste « le gaïac ».

Le nom de « Syphilus » serait inspiré d'un poème écrit par Ovide au 1^{er} siècle dont le personnage s'appelle Sipylus (ou Siphylus).

Ce poème donne des **renseignements historiques très riches** sur : le début de la maladie (avec une réfutation de la théorie post-colombienne), les causes épidémiques, la contagion, les symptômes (manifestation initiale au niveau des organes génitaux externes puis dissémination de la maladie sur le plan général), les différentes formes que peut prendre ce mal (syphilis infantile, forme tardive) et les traitements de l'époque (bois de gaïac, mercure, frictions...).

En 1547, François Ier meurt à l'âge de 53 ans de la syphilis après 9 ans de souffrance.

En 1548, le médecin particulier d'Henri II et Diane de Poitiers, le Docteur Fernel, comprend le mécanisme de transmission de cette maladie : « *le mal vénérien est une maladie qui se contracte par le contact...* ».

Après une grande épidémie dans toute l'Europe, la maladie se stabilise à la fin du XVI^e siècle puis réémerge au XVIII^e siècle. La prostitution a été à travers les siècles un gros pourvoyeur de l'extension de la maladie.

Au XIX^e siècle, la France connaît la **seconde grande épidémie** de syphilis. En 1860, la syphilis avait tué près de 120 000 personnes en France [4].

Beaucoup de romans du XIX^e siècle en parlent en évitant de citer son nom. La syphilis est la maladie de la honte.

Guy de Maupassant, mort de la syphilis à 42 ans, écrira : « *J'ai la vérole ! Enfin la vraie, pas la misérable chaude pisse, pas l'ecclésiastique cristalline, pas les bourgeoises crêtes de coq, les légumineux choux-fleurs, non, non, la grande vérole, celle dont est mort François Ier* ».

Plusieurs artistes célèbres ont été emportés par de cette maladie au XIX^e siècle comme Baudelaire, Rimbaud, Flaubert, Mozart, Beethoven, Schubert, Schumann, Van Gogh, Gauguin ou encore Toulouse-Lautrec.

Les hommes politiques n'ont pas été épargnés par ce fléau au début du XX^e siècle comme Lénine, Staline, Mussolini ou encore Churchill.

Plusieurs traitements empiriques ont été essayés pendant des siècles comme les purges, les ventouses, les saignées ou plus spécifiquement le bois de Gaïac d'Amérique centrale (en infusion), le mercure en frictions, l'iodure de potassium en boisson ou encore d'arsenic.

Le mercure avec l'iodure de potassium étaient réputés capables de traiter toutes les situations, mais probablement à tort. Le mercure a sans doute tué autant que la syphilis elle-même [5].

Au milieu du XIX^e siècle, le **Docteur Philippe Ricord** (1800-1889), médecin et chirurgien français et le **Docteur Jean Alfred Fournier** (1832-1914), interne du docteur Ricord et dermatologue français spécialiste des maladies vénériennes donnent une description clinique détaillée de la syphilis.



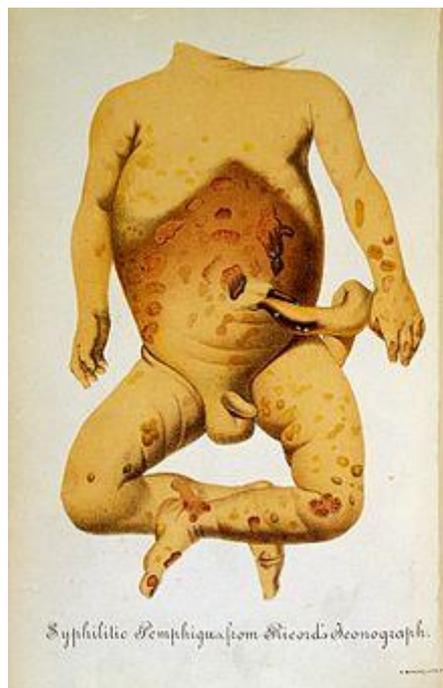
Le Docteur Philippe Ricord



Le Docteur Alfred Fournier

Le **Docteur Ricord** est essentiellement connu pour avoir décrit les **trois stades de la syphilis** et pour avoir établi la distinction entre cette maladie et la gonorrhée. Il est l'auteur de nombreux ouvrages importants sur le sujet notamment le *Traité des maladies vénériennes* (8 volumes) [6].

Il dira de l'œuvre de Fracastoro que « *du point de vue médical, son œuvre offre des mérites incontestables et prend rang parmi les meilleurs productions que nous ait laissées le seizième sur le Mal Français* » [3].



Iconographie du Docteur Ricord illustrant la syphilis chez le nouveau-né

La principale contribution du Docteur Fournier fut de décrire la **syphilis congénitale** en 1883. Les « signes de Fournier » désignent des cicatrices particulières de la bouche présentes chez les patients souffrant de cette maladie. Il a été également le premier à identifier l'origine syphilitique du tabès en 1876 (Le *Tabes dorsalis* est une dégénérescence de la moelle épinière observée dans la neurosyphilis) [7].

Au début du XXe siècle, le **Docteur Paul Ehrlich** (1854-1915), biologiste allemand, met au point un arsenical actif contre la syphilis, l'arsphénamine, ou 606, premier médicament de synthèse véritablement efficace qu'il commercialise sous le nom de **Salvarsan** et qu'il perfectionne par la suite en Néosalvarsan devant l'importance des effets secondaires du premier médicament. Cette découverte lui vaut d'être considéré par beaucoup comme « le père de la chimiothérapie ». Le succès est immédiat et mondial [5].



Salvarsan sous forme injectable



Néosalvarsan

En 1920, un traitement à base de bismuth est essayé mais sans succès. Cet élément était utilisé depuis plus d'un siècle pour soigner les troubles digestifs, mais aussi comme antiseptique pour les blessures et les infections cutanées [5].

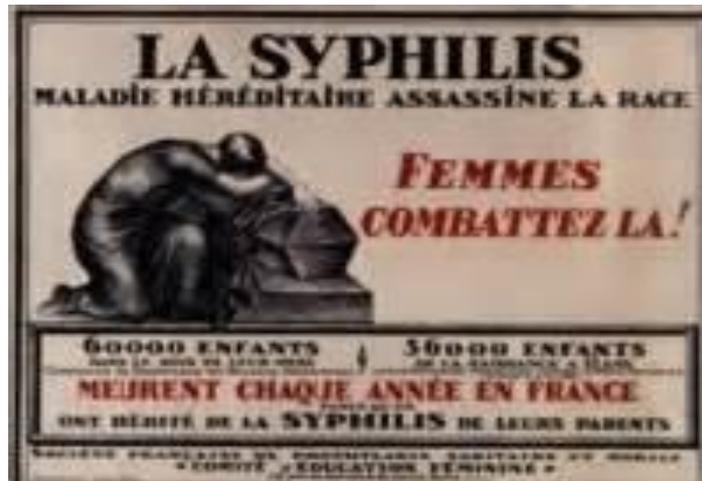
A la fin du XIXe siècle, pendant la seconde grande épidémie de syphilis, la théorie de l'**hérédosyphilis** émerge et provoque une grande incertitude sur le devenir de la population française [7, 8].

Le terme est utilisé pour désigner la syphilis congénitale, qu'on pensait à l'époque transmise par les **gènes** d'un parent syphilitique à son enfant sans nécessité de contamination.

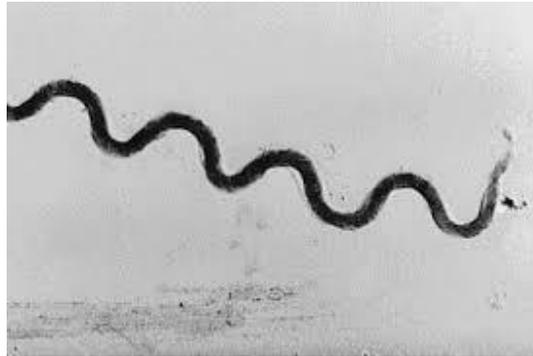
L'opinion publique pensait que la descendance du patient atteint de syphilis était condamnée à une **inévitabile dégénérescence**, appelée « **péril vénérien** ».

A l'époque, on pensait que de nombreux troubles mentaux ou neurologiques des enfants de ces malades étaient dus à cette maladie appelée communément « **hérédo** ».

D'après le Docteur A. Fournier, un enfant atteint d'hérédosyphilis n'était **pas traitable** [7, 8].



En **1905**, à Berlin, le Docteur **Erich Hoffmann** (1868-1959), médecin allemand et le Docteur **Fritz Schaudinn** (1871-1906), zoologiste allemand, découvrent la bactérie responsable de la syphilis : ***Spirochaeta pallida*** (aussi connu sous le nom de ***Treponema pallidum***). Cette découverte a permis de préciser l'autonomie de la syphilis, confondue jusqu'alors avec la blennorragie ou le chancre mou.



Treponema pallidum

En 1906, le Docteur **August von Wassermann** (1866-1925), immunologiste et bactériologue allemand, avec l'aide des Docteurs Albert Neisser et Carl Bruck, met au point un **test** qui permet le dépistage de la syphilis. Ils collaborent avec le Docteur Jules Bordet (1870-1961), immunologiste et microbiologiste belge. Ensemble ils mettent en évidence l'effet bactéricide des anticorps spécifiques acquis, considérablement amélioré *in vivo* par la présence d'un élément du sérum nommé d'abord alexine puis complément.

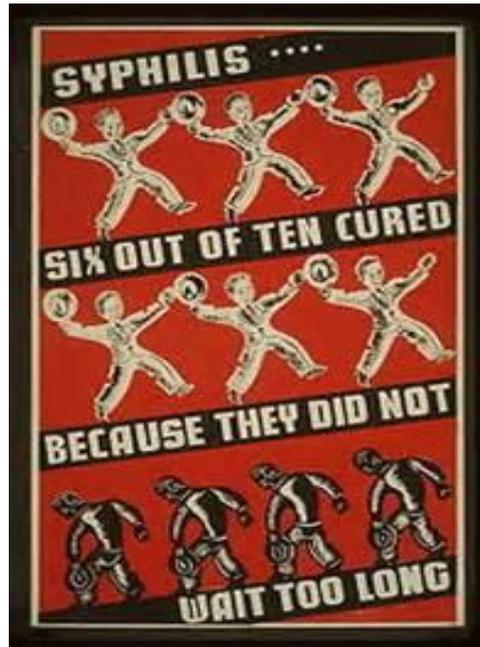
C'est la **réaction Bordet-Wassermann**, également dit test de Wassermann ou réaction d'hémolyse qui est abandonnée de nos jours. Cette réaction mettait en évidence la présence d'un anticorps non spécifique de la syphilis, l'**anticorps anti-cardiolipine**. Lorsqu'il était présent dans le sang, il provoquait, dans certaines conditions, la destruction de globules rouges mis en présence du plasma à tester.

En 1912, on réalise le premier entretien de la souche virulente Nichols sur le lapin.

En 1928, le Docteur Alexandre Flemming (1881-1955), médecin, biologiste et pharmacologue britannique, découvre fortuitement la pénicilline par une contamination accidentelle de cultures de staphylocoques.

Après 450 ans de traitements empiriques, la découverte de l'efficacité de la pénicilline sur le *T.pallidum*, en 1943, par le Docteur J.Mahoney, médecin américain, a permis de réduire considérablement le nombre de cas [5].

Une grande campagne pour le traitement de la syphilis est lancée après-guerre.



2. Agent pathogène [9, 10, 11, 12]

La bactérie a été découverte par un médecin et un zoologiste allemand à Berlin en 1905, Erich Hoffmann et Fritz Schaudinn respectivement.

Le *Treponema pallidum subspecies pallidum* ou *Spirochaeta pallida* ou encore tréponème pâle est la bactérie responsable de la syphilis chez l'homme. Il existe plusieurs souches dont la souche Nichols entretenue en laboratoire depuis 1917 chez le lapin, la souche Bal, Chicago ou encore Sea.

Il fait partie de la famille des spirochètes du genre *Treponema*.

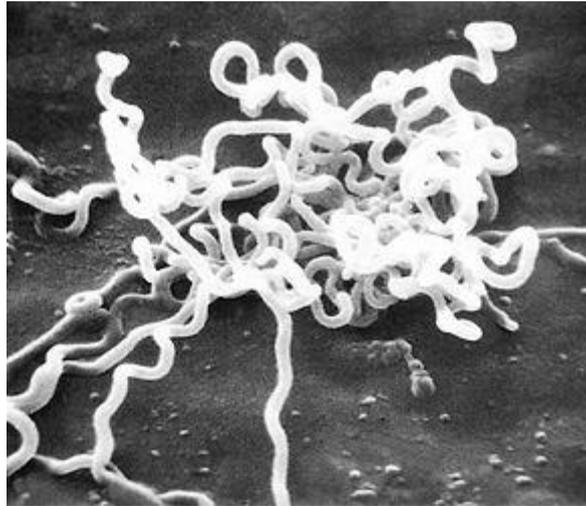
Les spirochètes sont des bactéries très répandues. Certains sont commensaux des muqueuses humaines, notamment de la muqueuse buccale. D'autres sont des pathogènes rangés dans les genres *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira* (agents responsables des Tréponématoses, de la Borréliose et de la Leptospirose).

Le genre *Treponema pallidum* comporte d'autres sous-espèces responsables des **tréponématoses endémiques** qui donnent principalement des lésions cutanées bénignes et pour certaines des lésions osseuses (*T.pallidum endemicum* responsable du Bejel dans les zones sèches du globe, *T.pallidum carateum* responsable du Pinta en Amérique latine et *T.pallidum pertenue* responsable du Pian dans les régions tropicales) [14, 15].

Son nom vient de sa forme *Treponema* qui signifie « fil qui tourne » et *pallidum* en rapport avec sa couleur pâle à la coloration de Giemsa.

Sa structure est de type Gram négatif (moins de peptidoglycane que les « Gram » positifs et présence d'une membrane externe supplémentaire).

Il prend la coloration de vago (violet de méthylène) et fixe le Giemsa.

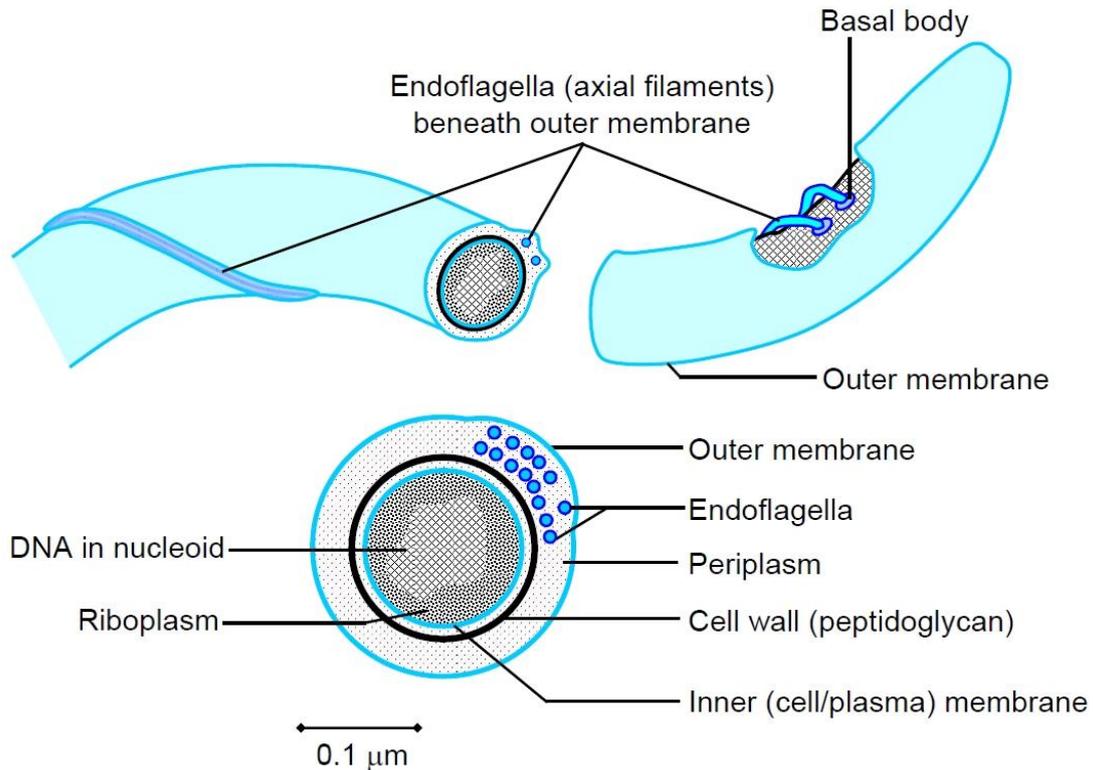


Treponema pallidum

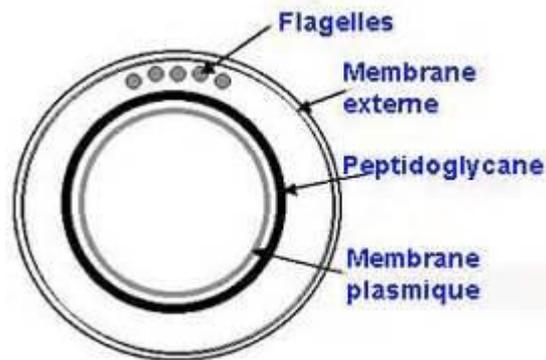
Ces caractéristiques morphologiques permettent de l'identifier à l'examen direct au **microscope à fond noir** ou par **coloration argentique**.

C'est un bacille hélicoïdal aux spires régulières. Il y a entre 8 et 14 spires par cellule. Il mesure 5 à 15 μm de long et présente un double mouvement : d'une part, une rotation autour de son axe longitudinal, d'autre part, une ondulation se propageant d'une extrémité à l'autre grâce à un endoflagelle.

Cet endoflagelle se trouve entre la membrane externe lipidique et le feuillet interne de peptidoglycanes. Il est composé de fibrilles axiales (appelées aussi "flagelles périplasmiques") qui s'insèrent à un corpuscule basal intracytoplasmique.



Treponema pallidum



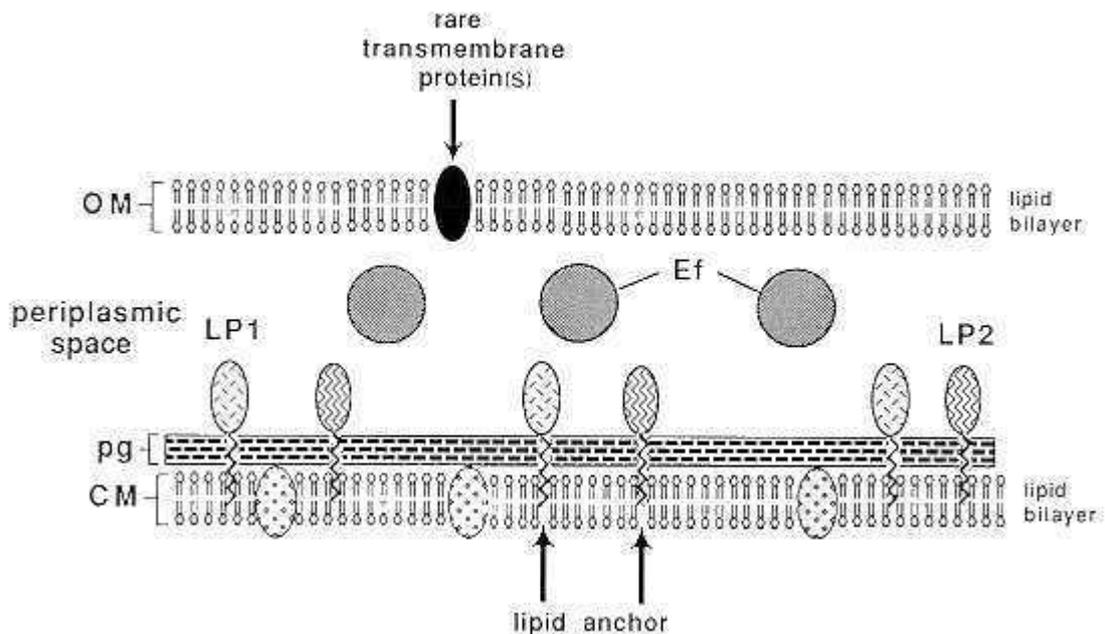
Sa structure antigénique est très complexe alors que son génome est très petit.

La membrane externe, essentiellement lipidique, comporte peu d'antigènes protidiques et glucidiques membranaires difficiles d'accès, donc peu immunogènes. Ceci explique la difficulté de mettre en place des tests diagnostiques précis et de réaliser des vaccins.

Les lipoprotéines de la membrane plasmique ainsi que l'appareil moteur (endoflagelle) de l'espace périplasmique sont très immunogènes.

Le **cardiolipide** (dit aussi cardiolipine) ou haptène lipidique de Wassermann, est un phospholipide (phosphatidyl-glycérol) commun à tous les tréponèmes qui se situe au niveau de la membrane

cytoplasmique. Associé à des protéines du tréponème, il devient antigénique et est responsable de la formation d'anticorps fixant le complément : les **réagines**. Le terme de « cardio » lipide est dû au fait que ce lipide se trouve essentiellement au niveau du cœur des animaux.



Structure membranaire du *T. pallidum*

Cette espèce fragile n'est **pas cultivable in vitro**, seuls les milieux de culture vivants existent. Les mécanismes de virulence sont donc peu connus et les antibiogrammes non faisables. Longtemps, on a pensé que *T. pallidum* était un germe anaérobie strict, mais il a été prouvé qu'il pouvait fixer l'oxygène grâce à une chaîne de transport d'électrons, il fait donc partie des microaérophiles.

Seules des tréponèmes non pathogènes ont pu être cultivés, notamment la souche *Reiter*, qui possède des antigènes communs à *T. pallidum* ce qui a permis de mettre au point des tests diagnostiques.

Son petit génome limite ses capacités métaboliques et le rend dépendant de son hôte.

Le réservoir du *Treponema pallidum* est strictement humain.

C'est un germe fragile hors de l'organisme humain et des animaux d'expérience. Il est tué par le savon, les antiseptiques usuels, le mercure, les arsenicaux, le bismuth et la pénicilline G.

Sa **transmission** peut être **horizontale** par contact direct avec des lésions lors d'un rapport sexuel le plus souvent (vaginal, anal ou bucco-génital) ou **verticale** par transmission foëto-maternelle et exceptionnellement par transfusion sanguine ou un accident d'exposition au sang. Le risque de transmission après contact avec une lésion est d'environ 30%.

L'infection **n'est pas immunisante** et une **recontamination** est **possible** après traitement même complet. La présence d'anticorps résiduels ne protège pas contre une réinfection.

3. Clinique [10, 13, 14]

La syphilis est décrite classiquement depuis le XIXe siècle en **trois stades** d'après le Docteur Philippe Ricord : le stade primaire, secondaire et tertiaire.

C'est une maladie chronique qui évolue sur plusieurs années en l'absence de traitement avec une succession de **phases symptomatiques et asymptomatiques**.

Aujourd'hui, on parle plus volontiers de syphilis précoce et tardive.

La **syphilis précoce** est une syphilis qui évolue depuis **moins d'un an**. Elle regroupe les phases primaire, secondaire et latente précoce. Cette période est marquée par une grande contagiosité.

La **syphilis tardive** est une syphilis qui évolue depuis **plus d'un an**. Elle regroupe la syphilis latente tardive et la syphilis tertiaire où la transmission est beaucoup plus faible.

a) La syphilis primaire

La syphilis au stade primaire est définie par un « **chancre d'inoculation** » associé à une **adénopathie** satellite qui correspond à une diffusion locorégionale lymphatique de la bactérie.

Le temps d'incubation est d'environ 3 semaines (10 à 90 jours).

Ce chancre correspond au point d'entrée de la bactérie, il est décrit classiquement comme une ulcération unique, superficielle, rosée, creuse, propre, atone, à fond induré à l'aspect cartonné au toucher et indolore. Il mesure entre 5 et 10 mm.



Chancre syphilitique

Il situe classiquement au niveau du sillon balano-préputial, sur le gland ou sur le fourreau de la verge chez l'homme et au niveau de vulve (avec œdème plus ou moins important) ou du vagin chez la femme.

Il peut être invisible s'il se trouve au niveau de l'urètre, du vagin, du col utérin ou encore du canal anal.

D'autres localisations sont possibles comme les amygdales, les lèvres ou la langue.

Une **adénopathie**, unique le plus souvent, peu inflammatoire et indolore, souvent de grande taille (parfois entourée d'autres adénopathies plus petites), accompagne cette lésion. Elle apparaît 4 à 7 jours après le chancre. Mais parfois lors de chancre au niveau du vagin, du col utérin ou du canal anal, cette adénopathie passe inaperçue car trop profonde.

Le malade est contagieux dès ce premier stade.

Le chancre guérit spontanément en 3 à 6 semaines sans traitement et en 15 jours sous traitement. Il laisse une pigmentation cicatricielle dans 1/3 des cas.

L'adénopathie peut persister pendant des mois sans traitement.

Les diagnostics différentiels du chancre syphilitique sont :

- les autres tréponématoses non vénériennes (pian, bejel ou pinta),
- les lésions herpétiques (lésions douloureuses multiples),

- le chancre mou (IST due à *Haemophilus ducreyi* ou Bacille de Ducrey) qui est devenu rare dans les pays développés. La lésion est molle et douloureuse associée à une adénopathie satellite douloureuse également et inflammatoire.
- la donovanose (papules multiples dues à *Klebsiella granulomatis*),
- les aphtes génitaux,
- les lésions de gale (prurigineuses),
- la lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas Favre (IST due à certains sérotypes de *Chlamydiae trachomatis* L1, L2, L3) qui est devenue rare dans les pays développés. La lésion est un micro-chancre indolore sur les OGE (organes génitaux externes) avec par contre des adénopathies satellites très inflammatoires qui peuvent se fistuliser.

b) La syphilis secondaire

Elle correspond à une **dissémination hématogène** de la bactérie.

Elle apparaît 3 à 10 semaines après la phase primaire et dure 4 mois à 3 ans.

Cette phase peut coexister avec le chancre de la phase primaire.

Elle est plus fréquente chez les femmes et les homosexuels car pour ces populations le chancre passe souvent inaperçu.

Devant le caractère polymorphe de ses symptômes, cette phase est appelée « la grande simulatrice ».

On décrit classiquement deux éruptions cutanéomuqueuses ou « floraisons » successives :

- la **Roséole syphilitique** qui correspond à un exanthème constitué de petites taches rose pâle sur la peau (torse, dos, paumes et plantes des pieds) et de plaques rouges sur les muqueuses. Cette éruption est non prurigineuse, passe souvent inaperçue et peut être confondue avec une virose ou une toxidermie.

- les **syphilides** qui correspondent à des petites papules brun cuivré, polymorphes, très contagieuses au niveau du visage, des paumes des mains, des plantes des pieds et en péri-orificiel. Ces papules peuvent être masquées par une squame, une ulcération ou une croûte. Il existe une desquamation périphérique caractéristique appelée collerette de Bielt.



Roséole syphilitique



Syphilides plantaires

D'autres signes cutanéomuqueux peuvent être retrouvés comme une perlèche, des papules acnéiformes du menton, des dépilations de la langue (« plaque en prairie fauchée ») ou du sourcil et des plaques d'alopecie.

S'y associent **des signes généraux et viscéraux** qui témoignent de la diffusion systémique du tréponème avec :

- une altération de l'état général, de la fièvre, des céphalées,
- des adénopathies multiples (épitrochléennes « signe du beau-père » et trapéziennes) et une hépatosplénomégalie,
- des atteintes ostéo-articulaires (arthrites, périostites, synovites),
- des cytopénies,
- et plus rarement une hépatite ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

La diffusion neuro-méningée de la bactérie est de 95% à ce stade.

Les diagnostics différentiels de cette seconde phase sont des lésions de psoriasis, une toxidermie ou encore une virose.

c) La syphilis latente

Elle est définie par l'absence de symptôme mais par la **persistance d'une séroposivité**.

Elle s'appelle aussi la « syphilis sérologique ».

Cette phase arrive après la phase secondaire.

Elle est classée en :

-syphilis latente **précoce** (moins d'un an après l'infection),

-syphilis latente **tardive** (plus d'un an après l'infection).

Elle est souvent décelée lors d'exams sérologiques systématiques notamment au cours de la grossesse.

d) La syphilis tertiaire

Elle est devenue extrêmement **rare** dans les pays développés.

Elle survient après des années d'évolution (3 à 15 ans) et touche seulement **10%** des patients non traités.

La maladie s'aggrave de façon importante avec :

- des atteintes cutanéomuqueuses,
- des atteintes cardio-vasculaires (aortite et anévrisme calcifié de l'aorte thoracique, coronarite),
- des atteintes neurologiques (tabès, paralysie générale, démence),
- des atteintes hépatiques et rénales,
- des atteintes ostéo-articulaires.

Les lésions caractéristiques de cette phase tertiaire sont des **gommés**, ce qui correspond à des lésions granulomateuses en réaction au *T.pallidum* (association de destruction et de sclérose). Ce sont des nodules qui grossissent, se ramollissent, s'ulcèrent puis cicatrisent avec des dommages esthétiques et fonctionnels très importants.

Le pronostic vital est engagé à ce stade et le traitement peut être difficile.



Anévrisme aorte thoracique



Gomme cutanée

e) La neurosyphilis

Elle peut survenir dès le stade secondaire lors de la dissémination hémotogène du *T. pallidum*.

La neurosyphilis précoce s'exprime le plus souvent par une méningite lymphocytaire, une atteinte des nerfs crâniens ou une atteinte ophtalmologique (uvéïte).

La neurosyphilis tardive se traduit par :

- une méningo-encéphalite (qui entraîne une démence avec des hallucinations),
- un **tabès** (ataxie locomotrice, douleurs extrêmes et aréflexie des membres inférieurs, perte du contrôle des sphincters et manifestations neurotrophiques par destruction progressive des racines postérieures et dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle épinière),
- une atteinte ophtalmologique (signe d'Argyll Robertson qui est une aréflexie à la lumière avec conservation du réflexe d'accommodation et à la convergence avec myosis permanent).

4. Syphilis et VIH [17, 18]

Une syphilis doit toujours faire rechercher une co-infection par le VIH.

Les maladies ulcérantes comme la syphilis agissent comme **co-infecteurs** de l'infection au VIH. Elles augmentent la contagiosité des personnes infectées par le VIH et augmentent la susceptibilité de contracter le VIH chez les personnes non-infectées par le VIH. Les personnes atteintes du VIH ont une plus grande vulnérabilité à contracter et à transmettre la syphilis.

Le contrôle de la syphilis pourrait permettre un meilleur contrôle du VIH.

Les personnes atteintes du VIH/sida sont, du fait de leur système immunitaire affaibli, sont plus susceptibles de développer **rapidement** une syphilis secondaire ou tertiaire. Les symptômes de la syphilis sont beaucoup plus **sévères** chez ces personnes (chancres multiples en phase primaire, symptômes sévères en phase secondaires) avec une plus forte tendance à développer la **neurosyphilis** (atteintes ophtalmiques).

L'interprétation des sérologies ne change pas en dehors d'un plus grand nombre de faux positifs pour le VDRL et de possibles syphilis cliniques avec des sérologies négatives. La PCR peut avoir un rôle dans ces cas [19].

Le traitement est adapté et la durée est souvent plus longue par la fréquence de neurosyphilis.

On note un taux de **rechute** plus important chez les séropositifs, le suivi doit être plus régulier.

5. Syphilis et grossesse [20, 21, 22]

La transmission mère-enfant survient le plus souvent en **anténatal** par voie transplacentaire. La contamination au moment de l'accouchement est rare et une transmission post natal est exceptionnelle. La littérature ne rapporte aucune contamination par le lait maternel.

Le risque de transmission est possible à partir de 11 SA mais se fait souvent à partir de **16 SA** [20].

Le taux de transmission materno-fœtale de la syphilis dépend du **terme** et du **stade** de la maladie maternelle.

En effet, plus le terme est avancé, plus le risque de transmission est élevé et plus le stade de la maladie est précoce, plus le risque augmente également [20].

Stade maternel de la syphilis	Taux de transmission materno-fœtale
Syphilis primaire ou secondaire précoce	60 à 100%
Syphilis latente précoce (<1 an)	40%
Syphilis latente tardive (>1 an)	8%

Le risque de transmission est nul chez Les femmes ayant un profil sérologique cicatriciel [10].

Après le passage de la barrière placentaire, le tréponème envahit tout le système circulatoire du fœtus, l'infection est d'emblée généralisée. Le tréponème adhère et se multiplie au niveau de la paroi des vaisseaux.

Une méta-analyse récente de l'OMS estime qu'une syphilis maternelle non traitée entraîne 21% de **MFIU**, 9.3% de **décès** néonataux, 5.8% de **RCIU** et de **prématurité** et 15% d'**infection néonatale symptomatique** [22].

Toute perte fœtale après 20 SA doit faire systématiquement rechercher une syphilis materno-fœtale.

La découverte d'une syphilis au cours de la grossesse doit déboucher sur un bilan complet (biologie, bilan d'IST, échographie), un traitement rapide et un suivi clinique et échographique mensuel avec un contrôle sérologique adapté.

L'évolution de la maladie chez la femme enceinte ne semble pas être modifiée par la grossesse.

6. La syphilis congénitale [10, 21, 22, 23]

La syphilis congénitale est l'une des infections congénitales les moins connues.

Lors de la transmission du tréponème au fœtus, l'infection est d'emblée généralisée. Le tréponème se multiplie au niveau des vaisseaux et une importante réaction immunologique de type cellulaire se met en place, ce qui pourrait être l'explication des MFIU.

Son diagnostic est difficile en raison d'une grande **variabilité clinique** et plus de **50%** des enfants atteints sont **asymptomatiques** à la naissance [21].

Elle **peut être évitée** par un dépistage et un traitement précoce de la femme pendant sa grossesse.

a) Signes foetaux

Les signes échographiques évocateurs de syphilis congénitale sont :

- une mort fœtale in utero (MFIU),
- un retard de croissance intra-utérin (RCIU),
- une anasarque fœto-placentaire (hydrops),
- une ascite,
- une hépato-splénomégalie,
- une hyperéchogénéicité intestinale, une occlusion intestinale,
- une hydrocéphalie, des calcifications cérébrales,
- un placenta épaissi, une inflammation du cordon.

Les lésions histologiques fœtales comportent une infiltration périvasculaire faite de macrophages, de lymphocytes et de plasmocytes avec des lésions d'endartérite et de fibrose extensive.

b) Syphilis congénitale précoce

La syphilis congénitale précoce est définie par la survenue des **symptômes dans les deux premières années de vie** de l'enfant (1/3 des enfants infectés).

Elle correspond à une **dissémination généralisée** du *T.pallidum* (comme la syphilis secondaire).

Les signes cliniques rencontrés sont :

- une atteinte hépatique (hépatomégalie, cytolyse et cholestase) très fréquente,
- une atteinte splénique (splénomégalie) très fréquente,
- un syndrome œdémateux très fréquent,
- une atteinte osseuse (ostéochondrite ou arthrite) très fréquente. Parfois avec la douleur, l'enfant présente une impotence fonctionnelle d'un ou des membres, c'est ce qu'on appelle la pseudo-paralysie de Parrot. Les lésions les plus fréquemment rencontrées sont des périostites et des métaphysites (bandes claires métaphysaires, signe de Wimberger correspondant à une lacune au niveau du bord interne du tibia).

- des pétéchies (thrombopénie) fréquentes,
- une anémie et autres cytopénies fréquentes,
- une atteinte cutanée (lésions maculaires et nodulaires du tronc, lésions bulleuses palmo-plantaires) fréquente et retardée (apparaît souvent à partir de la deuxième semaine),
- des adénopathies fréquentes,
- une atteinte ORL (coryza : rhinorrhée) fréquente mais retardée (apparaît environ à deux semaines de vie). Ce signe a une valeur diagnostique forte mais il est peu rencontré en pratique.
- une atteinte neurologique avec méningite peu fréquente,
- une atteinte néphrologique (syndrome néphrotique) peu fréquente,
- une atteinte pulmonaire (pneumopathie syphilitique) rare.



Lésions bulleuses de syphilis congénitale précoce

c) Syphilis congénitale tardive

La syphilis congénitale **tardive** est définie par la survenue des symptômes **après l'âge de deux ans** (le plus souvent entre 5 et 30 ans).

Elle correspond aux **séquelles** d'une syphilis précoce non traitée.

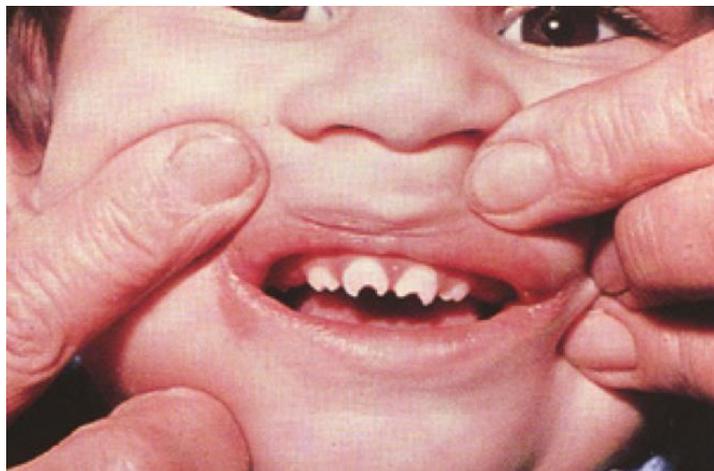
Les signes cliniques rencontrés sont :

- une atteinte osseuse maxillo-faciale (bosses frontales, maxillaires courts, nez en selle, perforation du palais) fréquente,

- une atteinte cutanée (rhagades : fentes cutanées périorificielles, visage ridé) fréquente,
- une atteinte dentaire (encoches semi-lunaire sur le bord libre des incisives : dents de Hutchinson, mulberry molar) fréquente,
- une atteinte ophtalmologique (kératite interstitielle, iridocyclite, chorioretinite) fréquente,
- une atteinte osseuse et articulaire (tibia en sabre, hydarthrose) fréquente,
- une atteinte du système nerveux central (retard mental, convulsions, surdité, atrophie du nerf optique, hydrocéphalie, parésie générale juvénile) moins fréquente.

Parmi ces signes on trouve la **triade de Hutchinson** qui associe :

- des lésions dentaires (dents de Hutchinson)
- une kératite interstitielle
- une surdité par atteinte du nerf auditif



Dents de Hutchinson

7. Diagnostic biologique [10, 11, 12]

Aucuns des tests d'identification directe ou indirecte ne permettent de différentier l'agent de la syphilis des autres tréponématoses. Seuls l'aspect clinique des lésions et l'évolution permettent de les identifier.

a) Identification directe

L'identification peut se faire à partir de lésions cutanéomuqueuses (chancre, syphilides, bulles, plaques muqueuses), de biopsies (cutanée, placenta) et de liquides biologiques (ponction lymphatique d'adénopathie satellite, LCR, sang du cordon). Les lésions buccales ne sont pas interprétables par la présence de spirochètes saprophytes.

Les prélèvements des lésions primaires ou secondaires se font à l'aide d'un vaccinostyle après nettoyage à l'eau stérile.

Il est important que le prélèvement ne contienne pas de sang.

Le microscope à fond noir

L'examen au microscope à fond noir doit être fait immédiatement après le prélèvement car le *T.pallidum* doit être vivant afin que l'examineur puisse voir les **mouvements caractéristiques** sous forme de spirales ondulées brillantes et mobiles.

C'est l'examen de référence en identification directe.

L'évaluation nécessite beaucoup d'expérience, un prélèvement parfait et un laboratoire équipé.



T.pallidum mis en évidence au microscope à fond noir

En fonction de l'examineur la sensibilité de ce test varie entre 79 et 97% et la spécificité entre 77 et 100% [10].

Si le résultat du microscope à fond noir est négatif, il doit être répété deux jours après.

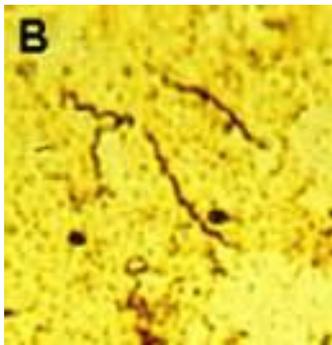
En pratique, ce mode d'identification est rarement fait.

Colorations

Le prélèvement est étalé sur une lame et séché aussitôt par agitation.

Le meilleur procédé de mise en évidence est **l'imprégnation argentique** de Fontana-Tribondeau.

Mais cette coloration peut déformer les spires et rendre l'identification difficile.



T. pallidum mis en évidence par imprégnation argentique

La coloration de **GIEMSA** teint le tréponème en rose très pâle, d'où son nom de « tréponème pâle ».

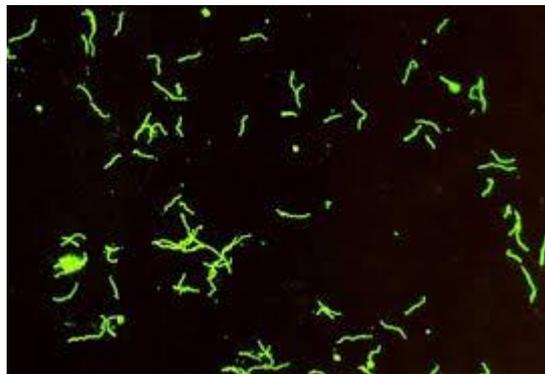


T. pallidum mis en évidence par la coloration de Giemsa

Les tréponèmes sont mis en évidence par d'autres colorations comme la coloration de VAGO ou le bleu victoria.

L'immunofluorescence

Les prélèvements sont recouverts d'une solution d'anticorps antisyphilitiques marqués par un fluorochrome et, après lavages, observés en microscopie à éclairage ultra-violet. L'accès à ce test est limité par la disponibilité des réactifs appropriés.



T.pallidum mis en évidence par immunofluorescence

La PCR (polymérase chaîne réaction)

L'amplification en chaîne par polymérase ou réaction en chaîne par polymérase est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité.

Le séquençage du génome du *T.pallidum* a été réalisé en 1998.

L'ADN du *T.pallidum* est détecté dans les différents prélèvements par écouvillonnage sec et transporté à température ambiante.

Les gènes utilisés sont le gène Pol A de la polymérase et le gène tp 47K d'une protéine membranaire [24].

Cette méthode est utilisée en cas de lésions qui peuvent être contaminées par des tréponèmes commensaux comme au niveau buccal, en cas de **syphilis congénitale**, en cas de **neurosyphilis** ou tout autre cas où la sérologie est difficilement interprétable.

La technique est sensible sur des prélèvements de lésions érosives ou sur des biopsies, par contre dans le LCR et le sang, les résultats sont inconstants (faux négatifs) [10, 24, 25].

La sensibilité de ce test varie entre 54 et 83% (selon le type de prélèvement) et la spécificité est de 94 à 100% [25].

La PCR permet de gagner en **spécificité** par rapport au microscope à fond noir, notamment sur des prélèvements qui peuvent contenir des tréponèmes commensaux mais la technique reste lourde, **coûteuse** et le résultat est **retardé**.

Culture *in vivo* chez le lapin (RIT : Rabbit infectivity test)

Ce test était le test de **référence** d'identification directe avant l'arrivée de la PCR.

Le prélèvement était inoculé au niveau des testicules des lapins et on attendait une orchite avec séroconversion et identification du *T.pallidum* au microscope à fond noir.

Cette culture ne se fait plus que dans des laboratoires spécialisés de recherche.

b) Identification indirecte

Aucune sérologie ne permet de différencier la syphilis des autres tréponématoses non vénériennes (pian, bejel, pinta).

Tests non tréponémiques

Réaction de fixation du complément dite de « **Bordet-Wassermann** »

C'est une réaction ancienne qui est aujourd'hui abandonnée.

Elle mettait en évidence la présence d'un anticorps non spécifique de la syphilis, l'anticorps anti-cardiolipine (ou réagine) qui, lorsqu'il était présent dans le sang, provoquait dans certaines conditions une hémolyse.

Réactions d'agglutination dite de « **Kline** ».

Ces tests détectent des anticorps (ou **réagines**) dirigés contre des **antigènes cardiolipidiques** non spécifiques du *T. pallidum* grâce à la mise en évidence d'une **agglutination**.

Lorsque que le sérum du patient contient ces réagines, on observe une **agglutination** des billes de latex ou du charbon suivant le test utilisé (à l'œil nu ou au microscope) dans des conditions bien définies.

Ce sont des tests peu couteux, faciles, rapides et parfois automatisés.

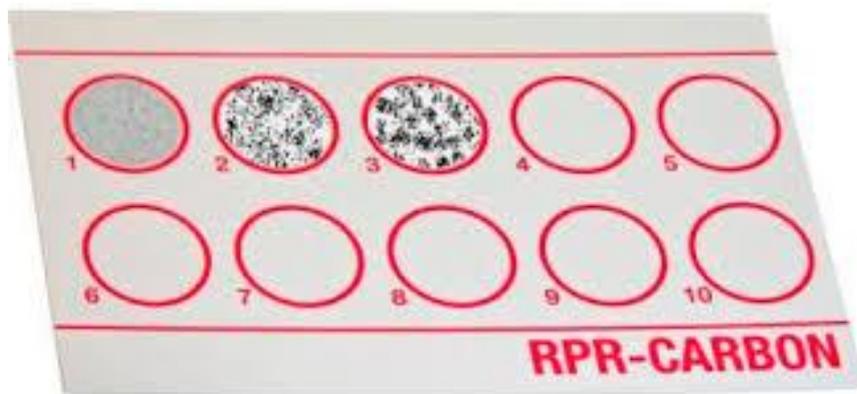
Ils se positivent entre **10 à 15 jours** après l'apparition du chancre.

Il existe de **nombreux faux positifs** à ces tests comme la grossesse, des maladies auto-immunes (syndrome des anti-phospholipides, lupus, polyarthrite rhumatoïde), les autres tréponématoses (pian, bejel, pinta), certains médicaments, certaines infections (comme la mononucléose, les hépatites, le paludisme ou encore la lèpre...).

- le RPR (Rapid Plasma Reagin)

Ce test permet une détection qualitative et semi-quantitative de réagines dans le sérum ou le plasma humain par agglutination macroscopique sur des cartes de test jetables avec des particules de charbon associées à des antigènes lipidiques.

Ce test d'agglutination est réalisé en 8 minutes sur carte test.



Test RPR charbon

Sur le carton ci-dessus, le cercle n°1 est négatif, le n°2 est faiblement positif et le n°3 est positif.

Il existe aussi des tests rapides qui utilisent les billes de latex.

Il est positif dans 85% des cas de syphilis primaire et 98% des cas de syphilis secondaire [10].

- Le VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

Ce test utilise une suspension de microcristaux de cholestérol contenant des antigènes cardiolipidiques standardisés associés à des billes de latex.

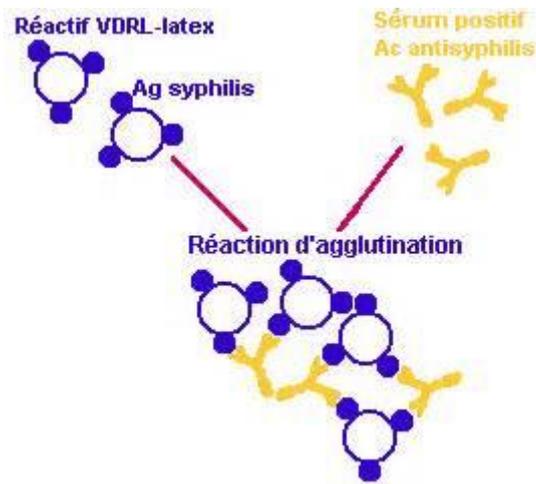
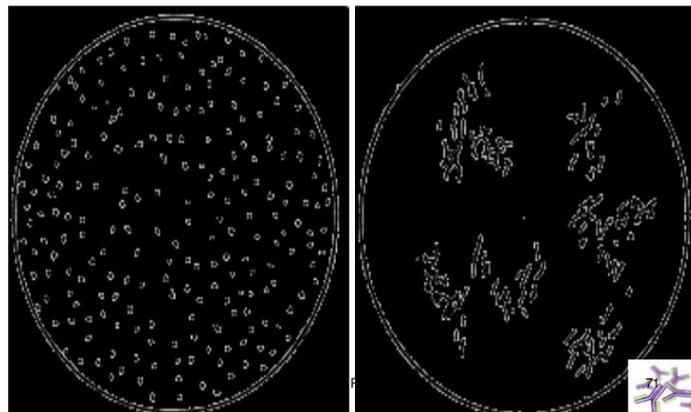


Schéma montrant l'agglutination des billes de latex, ayant à leur surface des antigènes cardiolipidiques, grâce aux anticorps anti-cardiolipides.

Lorsque que le sérum du patient contient ces réagines, on observe une agglutination sur lame (à l'œil nu ou au microscope) dans des conditions bien définies.



VDRL latex qualitatif, agglutination des billes de latex en présence des réagines. L'image de gauche montre une réaction négative et celle de droite une réaction positive.

Les résultats positifs sont exprimés qualitativement (+ à +++) ou quantitativement (en inverse de dilution).

Les tests sont effectués sur des échantillons de sérum prélevé sur tube sec uniquement.

La procédure pour un VDRL latex qualitatif consiste à déposer sur une plaque de Kline trois puits (témoin négatif, témoin positif et le sérum du patient avec la solution VDRL latex). Les solutions sont agitées pendant quelques minutes sur agitateur de Kline puis lues immédiatement à l'œil nu et (ou) au microscope :

- si les particules de latex sont en amas, la réaction est positive et selon l'intensité de l'agglutination, elle sera notée : +, ++, +++ ou ++++ (+/-/douteux dans certains laboratoires)

- si les particules de latex sont réparties uniformément, la réaction est négative.

Pour un **VDRL quantitatif**, il faut préparer des séries de dilution de deux en deux et effectuer la réaction qualitative pour chacune des dilutions. Puis lire et noter la dilution la plus élevée donnant encore une réaction positive (1+).

Il faut se méfier d'un VDRL rendu négatif alors que les sérologies tréponémiques sont élevées. Il peut s'agir d'un phénomène de zone c'est-à-dire un résultat faussement négatif par excès d'anticorps. Il suffit de diluer le sérum (dilutions de deux en deux) pour voir apparaître une réaction positive.

Le titre est l'inverse de la dilution (exemple : titre 16= dilution 1/16).

La technique est manuelle, non automatisable et la lecture est subjective.

Le VDRL est positif dans 80% des cas de syphilis primaire et 95% des cas de syphilis secondaire [10].

Le VDRL est le seul test sérologique approuvé pour diagnostiquer une **neurosyphilis**. Un VDRL positif dans le LCR est en faveur d'une atteinte du système nerveux central, mais un VDRL négatif n'exclut pas une neurosyphilis [10].

Le VDRL est très important pour le **suivi** de la maladie.

L'efficacité du traitement est prouvée lorsque le taux de **VDRL diminue quantitativement à 6 mois d'un facteur 4** (exemple : titre de 16 à 4) [10].

Tests tréponémiques

Ils sont **spécifiques** du *T.pallidum*

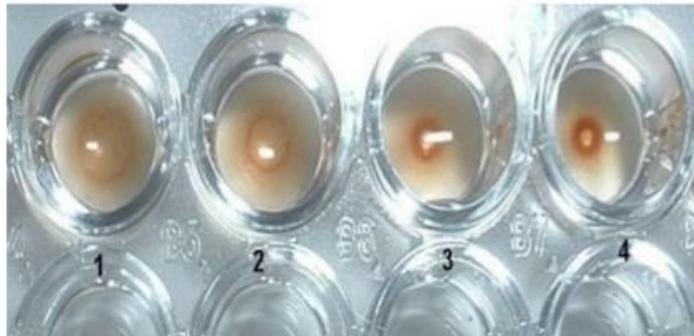
- Le **TPHA** (*Treponema pallidum* Hemagglutination Assay) et le **TPPA** (*Treponema pallidum* Particle Agglutination)

Ce sont des tests d'hémagglutination passive de globules rouges d'animaux (mouton ou poussin) qui ont été sensibilisés à des composants antigéniques spécifiques du *T.pallidum*.

En présence d'anticorps spécifiques du *T.pallidum*, les hématies animales s'agglutinent et forme un voile plus ou moins homogène à la surface des cupules.

Lecture des résultats

Puit 1 : voile uniforme couvrant tout le puit → Fortement positif.
Puit 2 : voile couvrant le 2/3 du puit → Moyennement positif.
Puit 3 : voile couvrant le 1/3 du puit → Faiblement positifs.
Puit 4 : Anneau très serré à bord nets (absence de voile) → Négatif.



Test d'hémagglutination

Ils se positivent 7 à 10 jours après le chancre, augmentent progressivement pour atteindre un maximum en phase secondaire.

Ils peuvent être qualitatifs et quantitatifs (titrage, dilution de deux en deux). Le titre de dépistage est de 1/80.

Ces tests ne sont absolument **pas utiles au suivi**, ils peuvent rester **positifs** même après guérison chez les personnes immunocompétentes (**cicatrice** sérologique) [10].

Ils sont peu coûteux et facilement automatisables.

Ils sont positifs dans 75% des cas de syphilis primaire et 100% des cas de syphilis secondaire [10].

Il existe quelques rares faux positifs comme les tréponématoses non vénériennes, la maladie de Lyme, la lèpre, le paludisme, la mononucléose et le lupus.

- Le FTA abs (fluorescent treponemal antibody absorption)

Ce test d'immunofluorescence indirecte recherche des immunoglobulines (Ig G et M) dirigées contre les tréponèmes, en utilisant comme substrat antigénique des tréponèmes tués fixés sur une lame.

La fixation des anticorps au tréponème est révélée à l'aide d'anticorps marqués à la fluorescéine.

La dilution de départ est de 1/200 et si le test est positif, un titrage est possible avec une dilution de deux en deux.

C'est le premier test à se positiver (5 et 7 jours après le chancre).

Il est peu utile en pratique sauf en cas de **syphilis congénitale** où la mise en évidence d'Ig M chez l'enfant peut témoigner d'une infection foetale (les Ig M ne traversant pas les barrières placentaire et méningée). Le FTA peut être utile également en cas de neurosyphilis. Il serait plus sensible que le VDRL dans le LCR [10].

C'est un test subjectif, peu reproductible, difficile à réaliser et coûteux.

Il est positif dans 85% des cas de syphilis primaire et 100% des cas de syphilis secondaire [10].

Sa cinétique est identique au TPHA avant traitement mais il se négative une fois le patient guéri.

- Les tests ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) et EIA (enzyme immunoassay)

Ces tests détectent des Ig G et M anti-tréponémiques.

Ils font partie des nouveaux tests automatisables.

Ils ont l'avantage de ne pas présenter des phénomènes de zones d'ombre et ils augmentent la **sensibilité** dans les stades tardifs de la maladie [10].

Les tests sont uniquement **qualitatifs** et ne dispensent pas, même s'ils sont positifs, de réaliser les autres tests (TPHA/VDRL).

- Western Blot

C'est une méthode de biologie moléculaire permettant la détection et l'**identification de protéines** spécifiques dans un échantillon biologique. Elle sert souvent de second test tréponémique lorsqu'il y a besoin d'une confirmation.

La première étape est une l'électrophorèse sur un gel de polyacrylamide pour séparer des protéines selon leur taille.

Puis ces protéines sont ensuite transférées (grâce à un courant électrique) depuis le gel sur une membrane (typiquement en nitrocellulose).

La membrane est ensuite « sondée » pour la protéine d'intérêt avec des anticorps, liés à une enzyme émettant un signal photométrique ou colorimétrique, ou bien des photons.

Ce test a une très bonne sensibilité et spécificité.

- Test de Nelson ou test d'immobilisation des tréponèmes

Ancien test de référence qui met en évidence des anticorps qui immobilisent, *in vitro*, des tréponèmes vivants et mobiles. Ces « immobilisines » apparaissent plus tardivement que les autres réactions (de 20 à 30 jours). Ce test est abandonné car il nécessite des tréponèmes vivants.

c) Interprétation

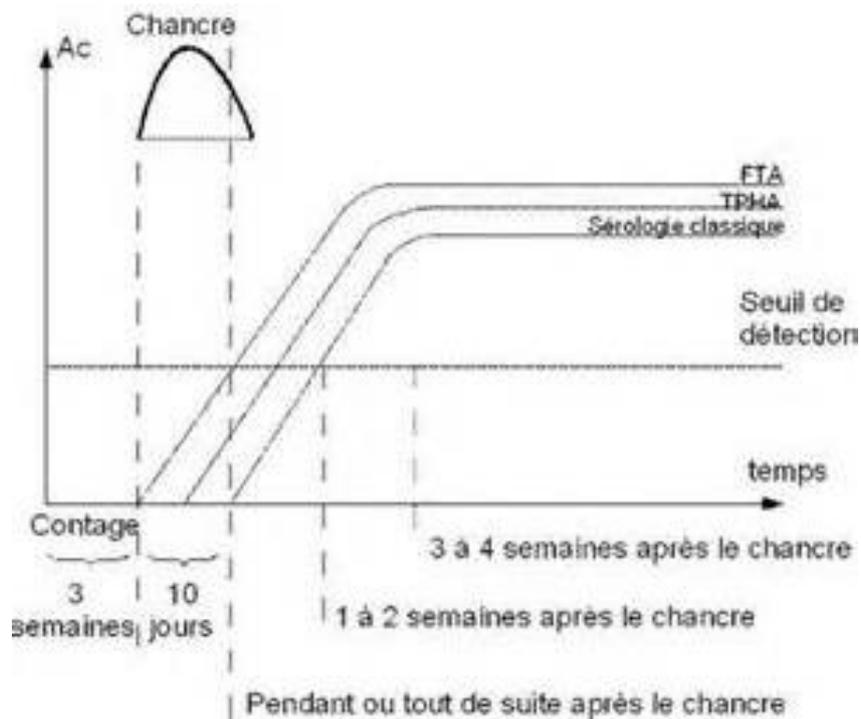
Pour interpréter les résultats, il faut une anamnèse complète (antécédents, traitements antérieurs, notion de contagio, symptômes), un titrage des anticorps et éventuellement des tests complémentaires du VDRL-TPHA afin de confirmer le diagnostic (FTA, Western Blot).

Il existe une variabilité individuelle dans l'apparition des anticorps (le VDRL peut par exemple se positiver avant le TPHA).

Le taux d'anticorps est maximum 6 mois après le début de la maladie, ce qui correspond à la syphilis secondaire s'il y en a une.

L'interprétation est facilitée par la comparaison avec les sérologies antérieures.

Il est important de réaliser les sérologies dans le même laboratoire.



Cinétique précoce des anticorps tréponémiques (TPHA-FTA) et non tréponémiques (Sérologie classique=VDRL)

VDRL	TPHA	Diagnostics évoqués	Explorations complémentaires
Négatif	Négatif	-Sujet non infecté -Contamination très récente -Sujet guéri traité très précocement	-FTA Ig M -Refaire une sérologie dans 10 jours
Positif	Positif	-Sujet infecté guéri ou non / traité ou non traité	-Réaliser une étude quantitative afin d'apprécier le stade de la maladie
Négatif	Positif	-Sujet guéri (cicatrice) -Contamination très récente -Sujet atteint de syphilis très ancienne (tertiaire, rare) -Faux positif (rare)	-Réaliser une étude quantitative, -FTA Ig M -Refaire une sérologie dans 10 jours
Positif	Négatif	-Faux positif (fréquent)	-FTA Ig M

Pour l'interprétation des sérologies de l'enfant, il faut tenir compte du passage des Ig G maternelles à travers le placenta.

Un enfant qui a un **VDRL néonatal quatre fois supérieur** à celui de sa mère au moment de l'accouchement est considéré comme atteint de **syphilis congénitale** [29].

On peut aussi rechercher des Ig M chez l'enfant par le FTA-abs, qui eux ne passent pas la barrière.

Avec le traitement, le titre de VDRL chez l'enfant infecté doit diminuer d'un facteur quatre à 6 mois de vie. Il doit se négativer à 12 mois en cas de syphilis primaire et à 24 mois en cas de syphilis secondaire [10, 13].

En cas d'absence d'infection néonatale, le titre de VDRL doit être divisé par quatre à 3 mois de vie et se négativer à 6 mois de vie [10, 20].

En cas de ré-ascension du taux de VDRL, un nouveau traitement est recommandé.

Le suivi doit se faire dans le même laboratoire avec la même technique.

d) Recommandations de dépistage

Selon le **rapport de l'HAS de 2007** [26], les recommandations pour la réalisation d'une sérologie de dépistage de la syphilis sont:

- au cours du **premier trimestre** de la grossesse. La sérologie doit être **répétée au troisième trimestre** si la patiente est à risque de recontamination (conduites à risques, partenaires multiples, IST récente). Toutes les femmes doivent sortir de la maternité en ayant bénéficié d'une sérologie syphilitique si elle n'a pas été faite pendant la grossesse,
- chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes (fellation comprise),
- chez les travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés,
- chez les personnes fréquentant les travailleurs du sexe et ayant des rapports non protégés,
- lors du diagnostic ou en cas d'antécédent d'IST à type de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH,
- chez les personnes ayant des rapports non protégés avec plusieurs partenaires par an,
- chez les migrants en provenance de pays d'endémie,
- lors d'une incarcération,

- après un viol.

Pour le dépistage ou le diagnostic, **les recommandations de l'HAS de 2007** préconisent de réaliser un test qualitatif tréponémique (TPHA, FTA ou EIA) et un test qualitatif non tréponémique (VDRL). La combinaison la plus fréquente est le **TPHA – VDRL**.

En cas de **positivité** d'un ou des deux tests, une **titration** des deux tests est recommandée.

Chez la femme **enceinte**, un test tréponémique de dépistage positif doit être **recontrôlé** sur le même sérum, quel que soit le résultat du test non tréponémique, par la réalisation d'un deuxième test non tréponémique. En cas de discordance, un western blot doit être réalisé sur le même sérum [26].

Au Royaume-Uni, la stratégie consiste à réaliser un test tréponémique (ELISA ou TPPA) pour le dépistage, à confirmer le diagnostic avec un autre test tréponémique, et en dernier à réaliser un test non tréponémique (RPR, VDRL). Le western blot ou le FTA sont utilisés en cas de discordance entre les premiers tests [26].

En Europe, il y a trois attitudes [27] :

- faire un test tréponémique en première ligne
- faire un test non tréponémique en première ligne
- ou faire les deux dès le premier prélèvement.

Aux Etats-Unis, le CDC préconise de faire un test non tréponémique en dépistage (RPR, VDRL) et à confirmer le diagnostic par un test tréponémique. Mais de nombreux centres réalisent un test ELISA en dépistage. Dans ce cas, la stratégie consiste à confirmer le diagnostic par la réalisation d'un test non tréponémique quantitatif (RPR) et en cas de discordance à réaliser un second test tréponémique [29].

Dans les zones de fortes prévalence, il est moins coûteux de réaliser un test non tréponémique en première intention [44].

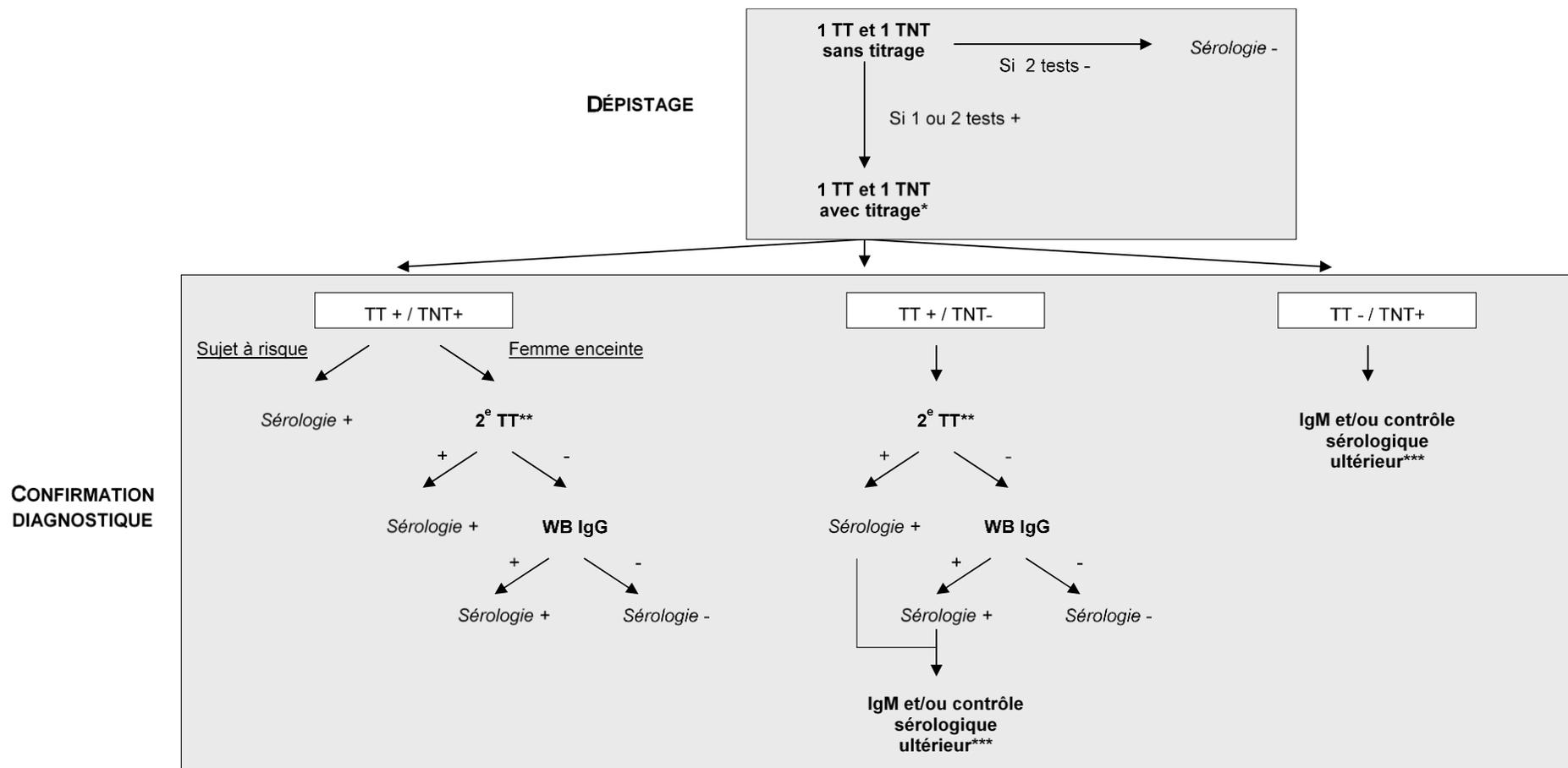
Si la sérologie est négative et que le patient est symptomatique (chancre), faire une seconde sérologie 15 jours plus tard.

Le dépistage du ou des partenaires est très important.

Selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), le dépistage de la syphilis (VDRL/TPHA) est codé B 20 soit 5 euros. Le titrage est codé B 40 et les tests de confirmation B 180.

Les nouvelles recommandations de la société française de dermatologie de 2016, prévoient, en cas de dépistage, de réaliser un **test tréponémique automatisé qualitatif** (EIA/ELISA/CIA) et s'il est **positif** de réaliser un **test quantitatif non tréponémique** (VDRL/RPR). En cas de suspicion clinique, il faudra réaliser les deux d'emblée. [28]

L'EIA est un test plus fiable que le TPHA mais trois fois plus coûteux et il n'est pas quantitatif.



TT : tests tréponémiques classiques (TPHA, TPPA, FTA-ABS) et Elisa (IgG ou IgG/IgM)

* pas de titrage du TT si dépistage en Elisa

TNT : tests non tréponémique (VDRL, RPR)

** Elisa si dépistage avec un TT classique, TT classique si dépistage en Elisa

WB : western blot

*** option possible en cas de suspicion de syphilis précoce

Recommandations de dépistage et de confirmation diagnostique en France (HAS 2007) [26]

8. Traitement [13, 20, 27, 29, 30]

a) Généralités

Le traitement de référence est, depuis 1943, la **pénicilline G** et aucune résistance n'a été décrite depuis. C'est un traitement peu coûteux et facile à obtenir.

Le traitement se fait **en fonction du stade** de la maladie (*cf. annexe 1*) :

- **précoce** (<1 an): **une injection** intramusculaire de Benzathine pénicilline G (BPG),
- **tardif** (>1 an): **trois injections** intramusculaires de BPG à une semaine d'intervalle,
- en cas de **neurosyphilis**: Pénicilline G 10 à 14 jours en intraveineux ou Procaïne pénicilline G 14 jours IM.

L'utilisation d'une forme à libération prolongée est expliquée par le fait que le tréponème a une division lente (entre 30 et 33h). Le traitement doit couvrir une période de 7 jours minimum.

S'il existe une allergie à la pénicilline, il est recommandé de réaliser une désensibilisation chez le patient. Les autres molécules comme les cyclines, les macrolides ou les céphalosporines de troisième génération sont moins efficaces.

Depuis février 2014, le laboratoire Sanofi Aventis a décidé d'arrêter la commercialisation de tous les dosages de la spécialité EXTENCILLINE poudre et solvant pour suspension injectable (Benzathine pénicilline G 0.6, 1.2 et 2.4 MUI). La **SIGMACILLINA**, qui contient le même principe actif, remplace de façon transitoire et exceptionnelle l'EXTENCILLINE avec l'accord de l'ANSM même si elle est contre indiquée chez les femmes enceintes en Italie (absence d'AMM). La SIGMACILLINA n'est disponible qu'en seringue pré remplie de 1.2 MUI et donc inadapté aux petites doses que nécessitent les nouveau-nés et nourrissons. De plus elle est contre-indiquée aux enfants de moins de 30 Kg) [65].

La prévention de la **réaction de Jarisch Herxheimer** (syndrome pseudo-grippal lié au relargage d'endotoxine après la première dose d'antibiotique) n'est pas systématiquement prévenue chez tous les patients. Seuls les patients fragiles (femmes enceintes, enfants et personnes âgés) ont une prévention à base d'antipyrétiques et/ou de corticoïdes oraux. En revanche pour tous les patients, une surveillance de 30 minutes minimum est recommandée.

Le suivi post thérapeutique se fait par un **suivi du VDRL** qui doit diminuer d'un **facteur 4** (2 dilutions) **en 6 mois** et se négativer en 1 à 2 ans [10, 13].

Si lors du suivi, le VDRL réaugmente (de 2 dilutions), il est recommandé de retraiter le patient avec trois doses de BPG même si la syphilis avait été considérée comme précoce [10, 29].

Il faut évidemment traiter les partenaires sexuels afin d'éviter une recontamination

b) En cas de grossesse

Le traitement précoce au premier trimestre de grossesse réduit de plus de 90% le risque de mortalité périnatale. Il est donc primordial de dépister les femmes au premier trimestre de grossesse, idéalement avant 16 SA [31].

Un traitement au troisième trimestre est au contraire associé à risque accru de mortalité fœtale et néonatale [32].

En cas de **grossesse**, les recommandations européennes et américaines préconisent de traiter la maladie **en fonction du stade de la maladie**. C'est-à-dire, une seule dose de BPG en cas de syphilis précoce et trois doses en cas de syphilis tardive (*cf. annexe 2*).

Mais plusieurs auteurs ont montré qu'une **seconde dose de BPG lors d'une syphilis précoce** permettrait une diminution de la mortalité périnatale [33].

Les recommandations **anglaises** de 2015, préconisent, en cas de syphilis précoce pendant la grossesse, une dose de BPG si elle est diagnostiquée au premier ou deuxième trimestre et **deux doses** de BPG si elle est **diagnostiquée au 3ème trimestre** de grossesse (*cf. annexe 2*) [36].

Toutes les études, par contre, s'accordent à dire que trois doses de BPG sont recommandées lors d'une syphilis tardive (évoluant de plus d'un an) ou en cas de syphilis de datation indéterminée. Au moindre doute sur l'ancienneté de la syphilis, il est recommandé de faire trois doses de BPG.

La tolérance de la BPG est bonne pendant la grossesse. Le risque de choc anaphylactique est faible [37].

Il n'y a pas d'effet délétère sur le fœtus d'un traitement par BPG pendant la grossesse [38].

Une désensibilisation à la pénicilline est recommandée en cas d'allergie pendant la grossesse et les cyclines sont formellement contre-indiquées [27-29].

Un traitement par Ceftriaxone ne peut pas être recommandé pendant la grossesse devant l'absence d'étude sur le sujet [39].

Le **suivi** post-thérapeutique par un dosage régulier du **VDRL** est indispensable pour éliminer une inefficacité du traitement ou une recontamination.

Selon les recommandations du CDC, un contrôle du VDRL doit se faire après traitement vers 28-32 SA, à l'accouchement puis en post partum. Pour les femmes qui sont à risque de réinfection ou habitant dans un pays à forte prévalence, un suivi **mensuel** par dosage de VDRL peut être mis en place. Le titre de VDRL doit être **divisé par quatre à 6 mois** pour affirmer que le traitement ait été efficace [10, 27, 29].

Selon le CNR, un suivi **mensuel jusqu'à l'accouchement** (titrage du VDRL) est recommandé pour toutes les femmes enceintes traitées puis à 3, 6, 9 et 12 mois. Le titre du VDRL, selon eux, doit décroître d'un **facteur 4 tous les trois mois** pour dire que le traitement ait été efficace [20].

c) Chez le nouveau-né

La prise en charge des nouveau-nés est **différente selon les recommandations suivies**.

Selon les **recommandations européennes**, les enfants peuvent être classés en (*cf. annexe 1*) [27-41] :

- cas confirmé (mise en évidence du *T.pallidum* par des techniques d'identification directe)
- cas probable (signes cliniques et biologiques associés à une syphilis maternelle avérée et mal traitée).

Dans ces deux cas, le traitement va dépendre des résultats de la ponction lombaire (PL) :

- si elle est non faite ou négative, l'enfant recevra 10 à 14 jours de pénicilline G en intraveineux.
- si la PL est normale, l'enfant recevra seulement une injection intramusculaire de BPG.

Selon les **recommandations américaines (CDC)**, le **risque** de syphilis congénitale va être **gradué** en fonction de la prise en charge maternelle et des signes cliniques et biologiques du nouveau-né. Selon, le scénario, l'évaluation paraclinique et le traitement vont différer (*cf. annexe 1 et 3*) [29] :

- syphilis congénitale **fortement probable (scénario CDC 1)** : le traitement repose, dans ce cas-là, sur une antibiothérapie intraveineuse de pénicilline G pendant 10 à 14 jours en fonction des résultats de la ponction lombaire. L'évaluation paraclinique complète est toujours préconisée (NFS, bilan hépatique, ponction lombaire, imagerie cérébrale, fond d'œil, potentiels évoqués auditifs ou otoémissions acoustiques et radiographies osseuses).
- syphilis congénitale **probable (scénario CDC 2)** : le traitement recommandé est soit une antibiothérapie intraveineuse par pénicilline G pendant 10 jours (dans ce cas l'évaluation

paraclinique est non nécessaire) ou une monodose de BPG en intramusculaire (dans ce cas une évaluation complète est recommandée).

- syphilis congénitale **possible (scénario CDC 3)** : dans ce cas, aucune évaluation n'est recommandée et une monodose de BPG en intramusculaire en traitement est préconisée.

- syphilis congénitale **improbable (scénario CDC 4)** : dans ce cas, aucune évaluation ni aucun traitement est recommandé.

Selon les nouvelles **recommandations anglaises** de 2015, le traitement de l'enfant va dépendre du risque de syphilis congénitale (probable, possible, improbable) qui va être gradué en fonction des signes cliniques et biologiques de l'enfant (*cf. annexe 2 et 4*) [36].

Pour le suivi des enfants le CNR et le CDC s'accordent à dire que le titre de **VDRL** doit être **divisé par quatre à 3 mois** de vie et se négativer à 6 mois de vie s'il n'y a **pas eu d'infection** fœtale. Par contre, le titre de VDRL néonatal doit être **divisé par quatre à 6 mois** de vie s'il y a eu une **infection** fœtale [10, 20, 29].

Pour l'organisation du suivi, le CNR recommande un **suivi mensuel** jusqu'à 3 mois puis trimestriel jusqu'à un an. [20] Selon les recommandations américaines, un VDRL doit être **réalisé à un mois** de vie puis plusieurs fois dans la première année de vie jusqu'à négativation [10, 29].

B. Epidémiologie

1. Au niveau mondial

a) Données générales

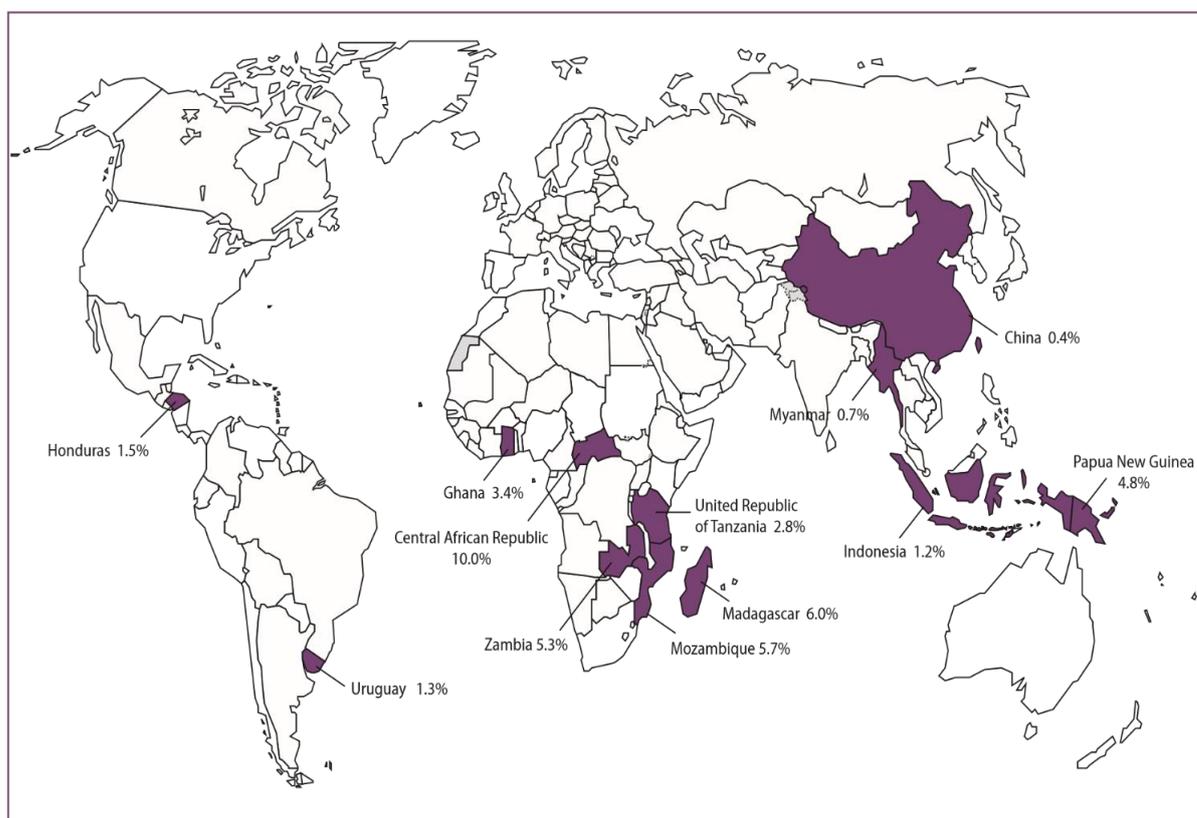
En 1995, l'OMS estimait que 12 millions de personnes âgées de 15 à 49 ans étaient atteints de syphilis dans le monde [42].

En **2012**, l'OMS estime la **prévalence mondiale** de sujets infectés par la syphilis chez les femmes à **0.5%** et chez les hommes à **0.48%** soit **11 millions de nouveaux cas par an** [43-44].

Il existe une grande variabilité selon l'âge et les régions du globe.

Le plus grand nombre de cas répertoriés sont situés en Asie du Sud et du Sud-Est et l'Afrique subsaharienne.

La syphilis reste une cause majeure de morbi-mortalité dans le monde.



Prévalence de la syphilis en 2010 (2009 pour l'Indonésie). OMS 2012 [44]

b) La syphilis congénitale : une priorité pour l'OMS

Ce n'est qu'en **2007 que l'OMS se fixe comme stratégie d'éliminer la syphilis congénitale au niveau mondial**. Mais ce programme suscite peu d'intérêt alors que la syphilis chez la femme enceinte est épidémiologiquement plus importante que le VIH (1.9 million contre 1.49 million) et que le risque de transmission et d'issues défavorables sont plus élevées également [45].

En 2012, l'OMS réactualise sa stratégie d'action en la couplant au VIH avec la mise au point d'un double test VIH et syphilis. Elle insiste sur le fait que la syphilis congénitale est facilement prévenue en prenant en charge les mères. Le dépistage et le traitement des mères sont faciles et peu coûteux [44-46].

Selon l'OMS, en 2012, près de **1.5 million de femmes enceintes par an** sont infectées par la syphilis sur la planète avec des conséquences désastreuses pour les enfants. Près d'un tiers de ces femmes infectées n'ont pas eu de dépistage pendant leur grossesse et plus de **50% ne sont pas traitées**. Près de **500 000 enfants** par an naissent avec la **syphilis congénitale** dans le monde [44].

Madagascar ressort comme un pays prioritaire dans le programme d'élimination de la syphilis congénitale de l'OMS de 2012 avec une prévalence de la syphilis estimée en 2004 à 3.8% [47] et à 6% en 2012 [44].

2. Recrudescence de la syphilis dans les pays développés

A la fin de la deuxième guerre mondiale, l'incidence de la syphilis avait très nettement diminué dans la plupart des pays développés grâce à la découverte de l'efficacité **pénicilline** (1943), jusqu'à pratiquement **disparaître dans les années 90** grâce à l'utilisation importante du préservatif par peur de contamination par le VIH.

On pensait que cette maladie appartenait au passé mais, depuis l'an 2000, on observe une réémergence de la syphilis dans ces pays.

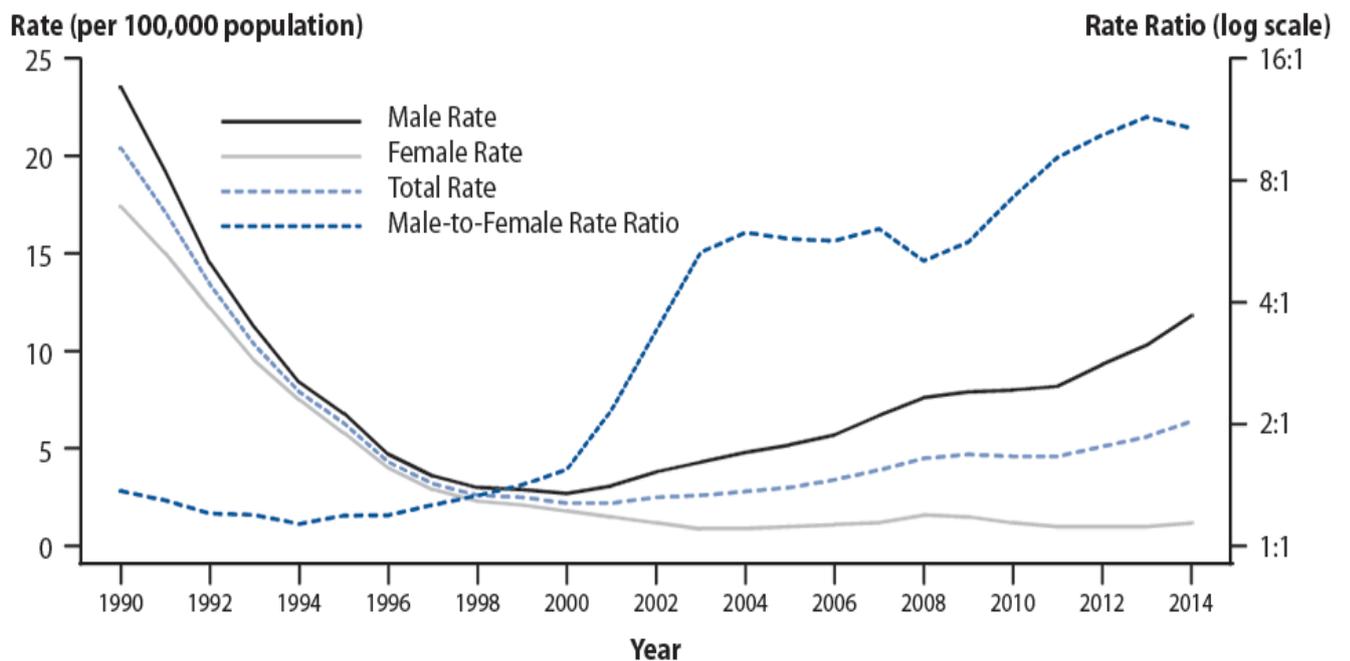
Cette réapparition a touché en premier lieu la communauté **homosexuelle** (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et souvent co-infecté par le VIH) puis dans un second temps les **hétérosexuels** et notamment les femmes en âge de procréer.

a) Aux Etats-Unis

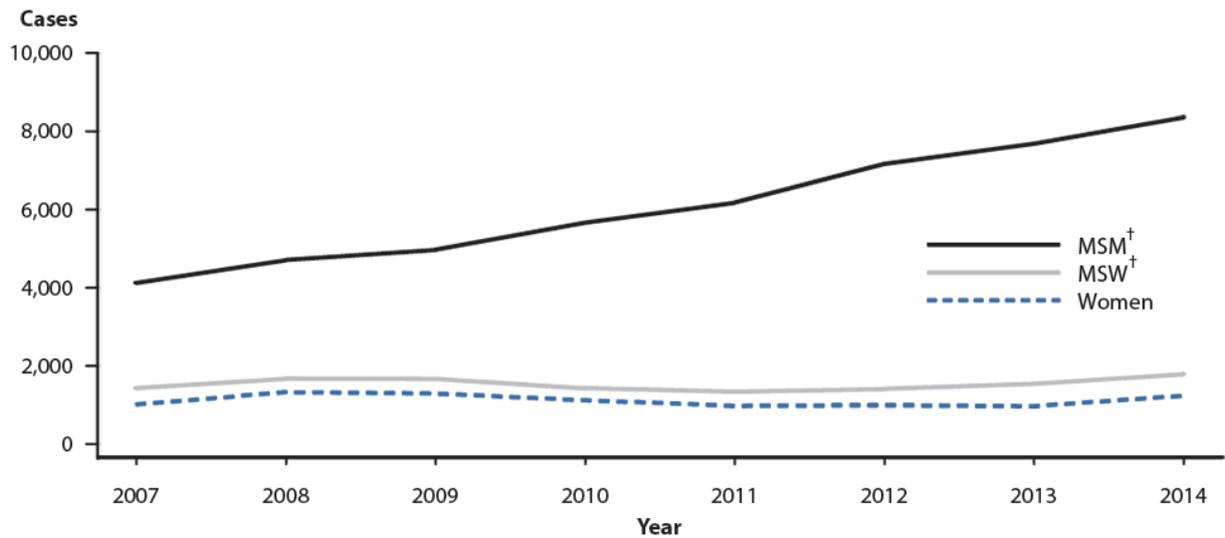
C'est en 2000, que le CDC enregistre le taux le plus bas de cas de syphilis depuis la seconde guerre mondiale. La syphilis est quasi éradiquée.

Mais comme on le découvre sur le graphique ci-dessous, c'est à partir de l'an 2001, qu'on note une ré-ascension des cas de syphilis.

Cette augmentation touche principalement la communauté **homosexuelle** avec des hommes âgés de 20 à 35 ans [48].



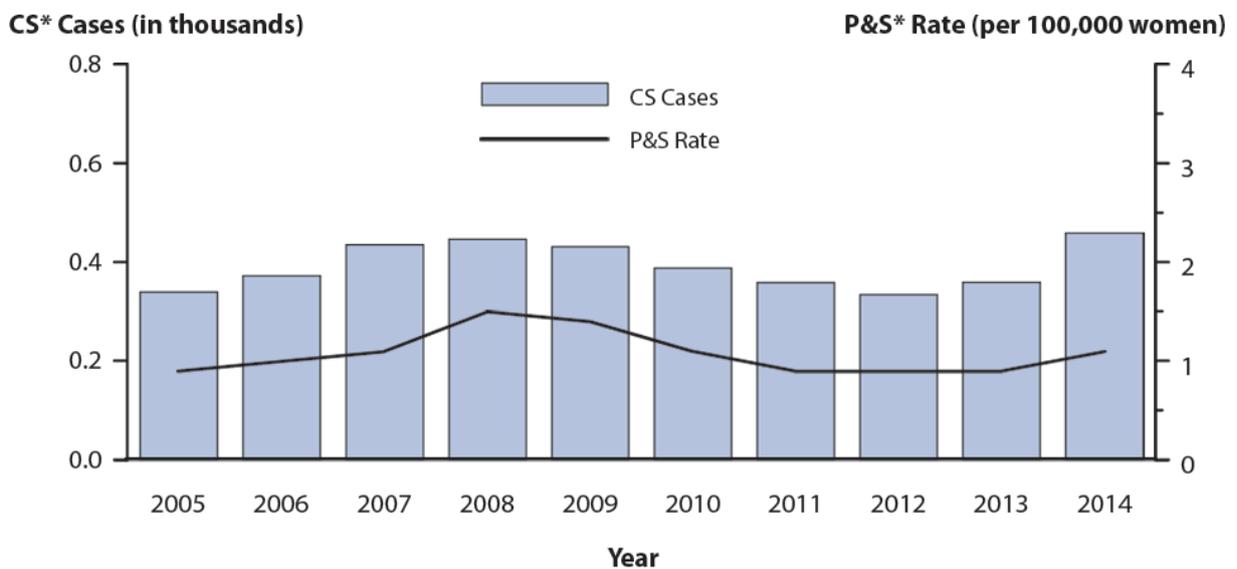
Syphilis primaire et secondaire – Taux des cas déclarés en fonction du sexe et ratio homme/femme, Etats-Unis, 1990-2014, CDC [48]



Syphilis primaire et secondaire – Cas déclarés en fonction du sexe et du comportement sexuel, 2007-2014, CDC [48].

MSM : men who have sex with men (homme ayant des rapports sexuels avec des hommes), MSW : men who have sex with women only (homme ayant des rapports sexuels avec des femmes seulement).

Il y a une corrélation entre l'augmentation des cas de syphilis primaire et secondaire et les cas de syphilis congénitale, démontrant que la recrudescence touche aussi la communauté hétérosexuelle.



Syphilis congénitale (CS) – Cas déclarés par année de naissance et taux de syphilis primaire et secondaire parmi les femmes (P&S rate). Etats-Unis, 2005-2014, CDC [48].

L'évolution de la Syphilis est identique au Canada avec une augmentation des cas à partir de 2001 avec une nette proportion d'hommes [49].

b) En Europe

On observe la même tendance en Europe, avec une **recrudescence** des cas depuis les années 2000 qui touche principalement la population homosexuelle.

En 2013, 22 237 cas de syphilis étaient répertoriés dans 29 états membres de l'Europe (29 306 pour le VIH). L'âge moyen était de 25 ans avec 5 fois plus d'hommes que de femmes et le taux **d'homosexuels** était de **58%** [50].

La population atteinte dans les pays à l'Ouest (France, Royaume-Uni) était en majorité homosexuelle alors qu'à l'Est, les **femmes** étaient d'avantage touchées (sex-ratio 1 femme /10 hommes). Elle était liée à la prostitution et à la toxicomanie [50].

Entre 2004 et 2013, 1041 cas de syphilis congénitale ont été recensés dans 25 pays. La séroprévalence de la syphilis pendant la grossesse variait entre **0.02 et 4.5%** selon les pays (*cf. annexe 5*) [50].

c) En France

La syphilis, qui était sous haute surveillance en France depuis les années quarante (déclaration obligatoire depuis 1942), va voir ses cas également diminuer à la fin du XXe siècle grâce au traitement efficace par pénicilline et l'utilisation importante de préservatifs à la fin des années 90 dans le climat du VIH.

Cette baisse d'incidence (faible déclaration des médecins) a amené les pouvoirs publics à **supprimer la déclaration obligatoire** de cette maladie en **juillet 2000** (ordonnance 200-548, 15 juin 2000) contrairement à la plupart des pays européens et des USA. D'autres IST comme la gonococcie, la maladie de Nicolas Favre et le chancre mou ont également été supprimés des maladies à déclaration obligatoire.

Alerte syphilis de 2002 [51-52]

A la fin de l'année **2000**, une **résurgence** de la syphilis se profile en région parisienne dans la communauté **homosexuelle**. Les estimations dénombrent 30 nouveaux cas en 2000, 148 cas en 2001 et 203 cas en 2002

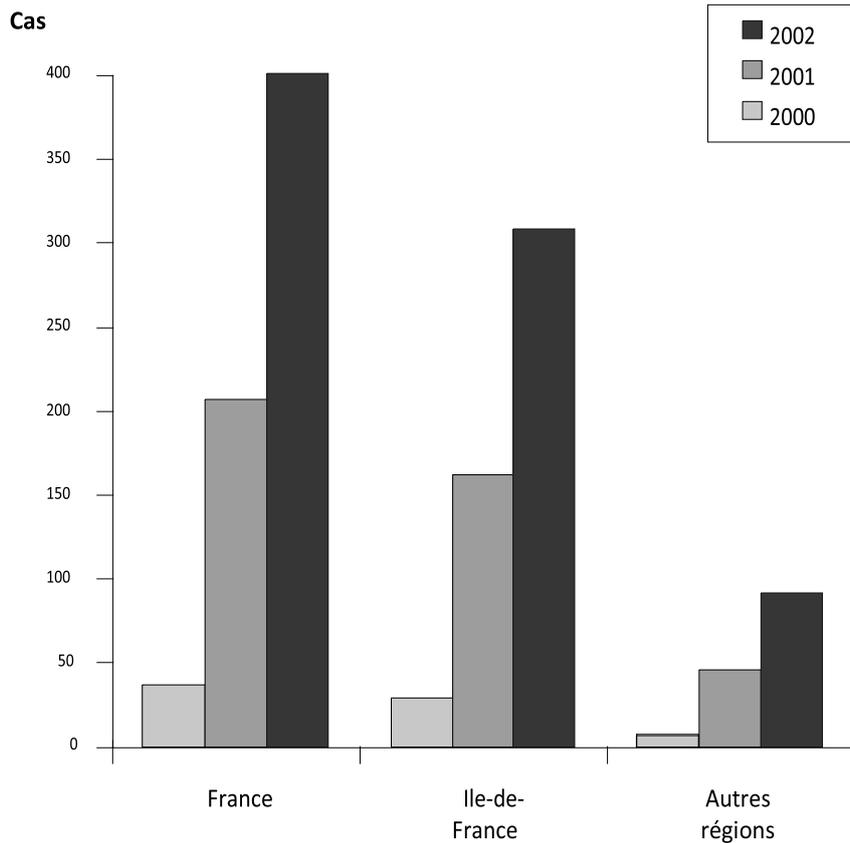
Suite à cette réémergence, un réseau de surveillance des IST (**RésIST**) coordonné par l'InVS et basé sur la déclaration volontaire des cliniciens est créé en 2001.

Une **campagne d'incitation au dépistage** de la syphilis intitulé « Faites un test rapidement, elle se traite facilement » est mise en place de mai à septembre **2002**. Cette campagne s'appuie sur les associations de lutte contre le VIH, les CGAG (centre de diagnostic anonyme et gratuit), les dispensaires anti-vénériens (DAV), sur les médecins de ville et les laboratoires d'analyses médicales. Des lettres ont été envoyées à tous les médecins, des articles sont parus dans les presses médicales et gay, des brochures sont déposées, des posters sont affichés. Cette campagne incite au dépistage simultané du VIH et de la syphilis.

Une **alerte nationale est donnée en novembre 2002** devant l'augmentation avérée des cas de syphilis.

La population touchée est essentiellement homo ou bisexuelle (88%) et co-infecté par le VIH (61%) [53].





Nombre de cas de syphilis récente en France de 2000 à 2002. Source InVS [53]

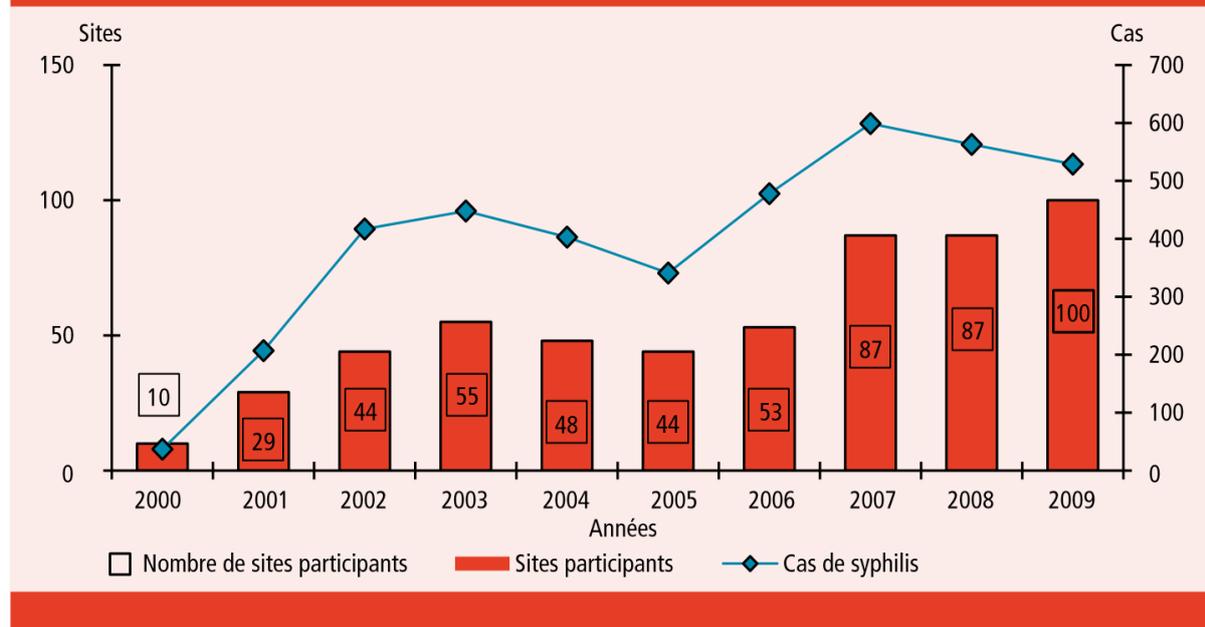
Entre 2000 et 2002, le nombre de cas de syphilis a augmenté chaque année surtout en Ile-de-France.

Surveillance de la syphilis en France métropolitaine de 2000 à 2009 [53]

Une étude épidémiologique a été réalisée en France sur 10 ans. Elle a démontré la poursuite de l'épidémie ainsi que l'augmentation des centres déclarants.

Cette étude a confirmé la réémergence de la syphilis dans la population homosexuelle (83%). Il y avait seulement 5% de femmes (dont 15% enceintes) sur les cas dépistés. Cette étude a noté une augmentation des cas de syphilis latente et une baisse de la séropositivité du VIH de 53% à 41%.

Figure 1 Nombre de cas de syphilis précoce et de sites participants, par an. Réseau RésIST, France, 2000-2009 / **Figure 1** Number of early syphilis cases and participating settings, per year. RESIST network, France, 2000-2009



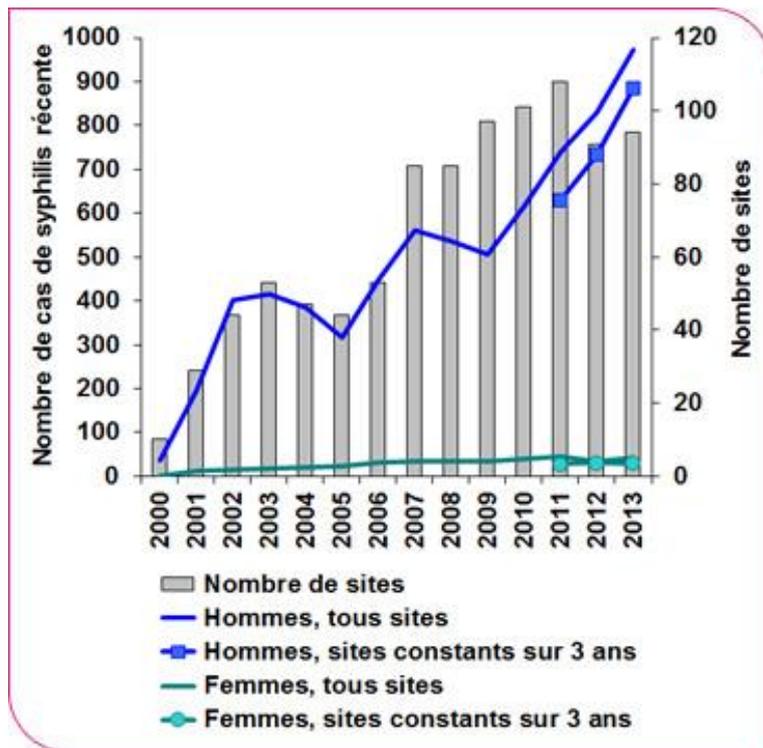
Etude sur la syphilis congénitale entre 2005 et 2007 à partir des données du PMSI [54]

Une première enquête, menée en 2004, avait recensé 6 cas de syphilis probables en France métropolitaine. [55]

Dans cette étude, 16 cas de syphilis congénitale ont été recensés entre 2005 et 2007 en France métropolitaine (quatre en 2005, 6 en 2006, 6 en 2007). Sur ces 16 cas, 8 cas étaient probables et 8 cas étaient confirmés.

Poursuite de l'épidémie entre 2009 et 2013

Le nombre de cas continue à augmenter entre 2009 et 2013 avec une diminution des sites déclarants et toujours une majorité d'hommes.



Nombre de cas de syphilis récente de 2000 à 2013 en fonction du sexe. Source InVS

De 2000 à 2010, en France métropolitaine, il n'a pas été noté de réelle augmentation de la proportion d'hétérosexuels dans les cas de syphilis récente.

Résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011 [56]

Cette étude s'est intéressée aux dépistages des maladies infectieuses en cours de grossesse en France métropolitaine.

D'après cette enquête, la **séroprévalence** de la syphilis pendant la grossesse en France métropolitaine en 2011 est de **0.06%**. L'absence de dépistage a été observée dans 2.6% des cas.

d) A La Réunion

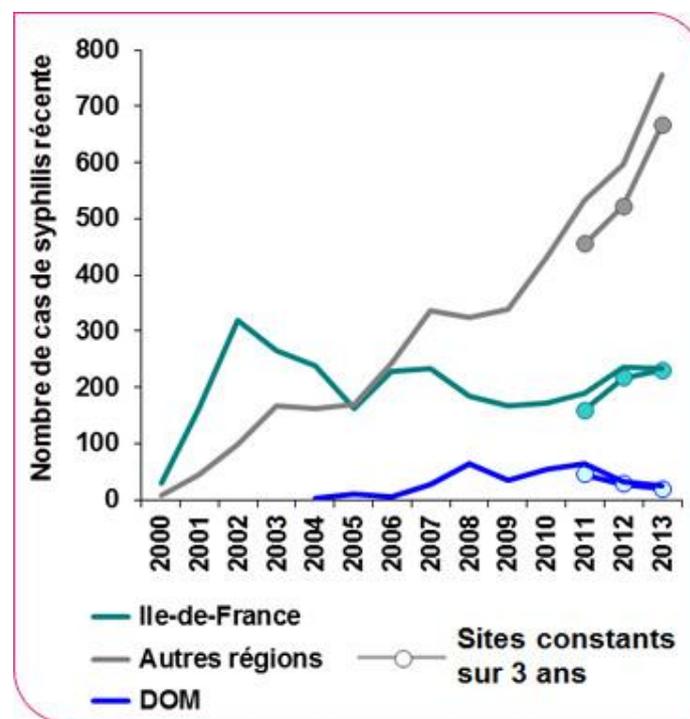
La Réunion, qui fait partie des DOM-TOM français, compte 810 000 habitants.

Le système de soins est similaire à celui de France métropolitaine.

A La Réunion, l'alerte nationale de 2002 a mené la CIRE OI (cellule de l'InVS en région océan indien) à réaliser une enquête rétrospective de 2000 à 2003 qui ne montrait pas de réémergence de la maladie.

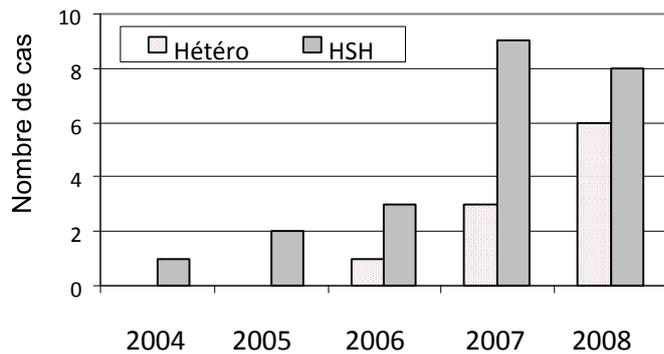
Mais en 2009, le CIDDIST de Saint Paul (Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST, côte ouest de la Réunion) donne l'alerte devant l'augmentation des cas de syphilis dans une population séronégative pour le VIH et incluant des femmes enceintes.

Plusieurs études épidémiologiques sont alors menées par la CIRE OI sur la période 2004-2009 qui montrent une **recrudescence de la syphilis à La Réunion depuis 2006** avec féminisation des cas depuis 2007 et apparition des **cas de syphilis congénitale depuis 2008** [57, 58, 59].



Nombre de cas syphilis récente selon les régions de 2000 à 2013. Source InVS

Sur les cas de syphilis récente répertoriés entre 2004 et 2008 à La Réunion, la majorité était des hommes. Mais on note très nettement l'**augmentation** de la proportion d'**hétérosexuels** contrairement aux données de France métropolitaine [57].



Proportion d'hétérosexuelles et d'homosexuelles des cas de syphilis récente à la Réunion de 2004 à 2008, source InVS

A La Réunion, en 2014, **deux tiers des cas de syphilis récentes** sont survenus chez les **hétérosexuels** et **un tiers chez des femmes** (dont **50% étaient enceintes**) [60].

Etude sur la syphilis congénitale à La Réunion de 2004-2009 [58, 59]

La CIRE OI a investigué 18 dossiers d'enfants de moins de 2 ans sur l'ensemble de l'île entre 2004 et 2009 avec comme critères de sélection une sérologie infantile positive (VDRL et TPHA) et/ ou un code « syphilis congénitale » dans la base du PMSI.

Ces enfants ont été classés après étude de leurs dossiers et celui de leur mère en cas confirmé (mise en évidence du *T. Pallidum* par des techniques directes) ou probable (traitement maternel inadéquat et au moins un signe clinique de syphilis congénitale chez l'enfant).

Sept enfants ont été classés en syphilis congénitale **probable**, tous en **2008 (n=3)** et **2009 (n=4)**.

Certains enfants sont repris dans notre cohorte.

Cette étude a confirmé **l'émergence** de la syphilis congénitale à La Réunion depuis **2008**.

VIH à La Réunion [60]

Concernant le **VIH**, le taux de découverte de séropositivité est **deux fois plus faible à La Réunion** qu'en métropole (en 2014 : 43 par million d'habitants à La Réunion contre 100 par million d'habitants en France métropolitaine) et est plutôt stable ces dernières années.

Cela est dû au faible taux de toxicomanie et de prostitution à La Réunion contrairement aux pays voisins (séroprévalence VIH à Maurice de 1% et à Madagascar de 0.3 %).

e) Pourquoi cette réémergence

Devant la baisse d'incidence des cas de syphilis à la fin du XXe siècle, beaucoup de pays développés ont très nettement baissé leur niveau de **vigilance** (suppression de la déclaration obligatoire en France par exemple) et leurs actions en matière de **prévention**.

Les professionnels de santé étaient **moins sensibilisés**, les cas moins diagnostiqués donc moins traités. Les campagnes de **prévention** étaient **absentes**, la population pensait qu'il n'y avait **pas de risque** d'avoir des rapports non protégés (l'avènement de la trithérapie en 1996 « banalise » le risque VIH). Ces facteurs ont ainsi favorisé la propagation de la maladie.

On se rend compte à travers l'évolution temporelle de la syphilis de **l'importance** des organismes de **prévention** et des réseaux de **surveillance**.

f) Réseaux de surveillance en France

Suite à la réémergence de la syphilis en France en 2000, un réseau de surveillance des IST (**RésIST**) a été créé en 2001. Ce réseau a pour objectifs de décrire l'évolution des maladies, les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et comportementales des cas [61]. C'est l'Institut de Veille Sanitaire (**InVS**) qui coordonne ce réseau au niveau national. Ce réseau est basé sur la déclaration **volontaire** des cliniciens.

RésIST est présent sur l'île de La Réunion que depuis 2007. Il y avait qu'un seul centre de 2007 à 2010 mais suite aux publications des études épidémiologiques de 2010, le réseau s'est agrandi. Aujourd'hui il existe à La Réunion, plusieurs centres déclarants (service de gynéco-obstétrique, service de néonatalogie, laboratoires, médecine libérale, CIDDIST, centres DEPIST..) mais ce réseau est peu étendu à la médecine de ville et concerne essentiellement les populations consultant en CIDDIST. Devant le volontariat des déclarations, les cas de syphilis sont très probablement sous-estimés.

Le **CNR** de la syphilis (centre national de référence), lui, a été créé en 2006. Il se situe au laboratoire de dermatologie à Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin à Paris.

Dans ce contexte de résurgence de la syphilis à l'île de La Réunion associée à la recrudescence de syphilis congénitales diagnostiquées par les équipes de médecine périnatale, nous avons voulu évaluer la prise en charge materno-infantile des syphilis maternelles dépistées pendant la grossesse au CHU Félix Guyon à Saint Denis de La Réunion pendant la période 2008-2014.

II. Matériel et Méthodes

A. Caractéristiques de l'étude

C'est une étude **rétrospective monocentrique** sur le site Félix Guyon du CHU de La Réunion à Saint Denis (du 01/01/2008 au 31/12/2014).

Le centre hospitalier Félix-Guyon (CHFG) est l'un des deux hôpitaux du centre hospitalier universitaire de La Réunion.

La maternité du CHFG recense environ 2 500 naissances par an.

A La Réunion, on compte environ 14 000 à 15 000 naissances par an réparties au sein de 7 maternités.

B. Critères d'inclusion des patients

Ont été incluses toutes les femmes enceintes suivies au CHFG ayant au moins une sérologie syphilitique positive pendant leur grossesse et ayant accouché au CHFG entre le 01/01/2008 et le 31/12/2014.

Ces femmes et leurs enfants ont été recensés à partir des données du laboratoire de bactériologie du CHFG.

Une sérologie syphilitique positive devait obligatoirement comporter **un test non tréponémique (VDRL) et un test tréponémique (TPHA) positifs.**

Nous n'avons pas inclus :

- les femmes ayant un VDRL négatif malgré un TPHA positif considérant ce profil sérologique comme une cicatrice sérologique et donc un risque nul pour l'enfant,
- les femmes n'ayant pas eu de TPHA de confirmation,
- les femmes ayant accouché dans une autre maternité même si leurs enfants ont été suivis par la suite au CHFG.

C. Méthodes

Les sérologies syphilitiques ont toutes été réalisées au laboratoire du CHFG.

La technique pour le test du VDRL était une technique d'agglutination au latex (laboratoire BIORAD, Marnes-la-Coquette, France) et celle pour le test du TPHA était une hémagglutination (lab21 Healthcare Ltd, Kentford, Royaume-Uni). Le TPHA était également automatisé (technique immunoluminométrique CLIA sur automate Liaison XL).

Les **dossiers maternels** sélectionnés ont été analysés par un investigateur. Les caractères socio-démographiques, les antécédents, le suivi de la grossesse, les sérologies (VIH, VHB, VHC) et la prise en charge spécifique liée à la syphilis (signes cliniques et échographiques, sérologie syphilitique, traitement et suivi maternel) ont été recueillis.

Une déclaration de grossesse a été définie comme tardive si elle était faite au deuxième ou troisième trimestre de grossesse.

Une grossesse a été définie comme mal suivie s'il y avait moins d'une consultation mensuelle pendant le suivi.

Une issue de grossesse **défavorable** a été retenue lorsqu'elle se soldait par une MFIU, ou si l'enfant présentait une prématurité (< 37 SA), un RCIU (poids de naissance < 10^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG) ou des symptômes évoquant une syphilis congénitale [22, 66].

La prise en charge maternelle a été évaluée selon les **recommandations de traitement du CDC** (Center of Disease Control and Prevention) de 2006 pour la période 2008-2009 et celles de 2010 pour la période 2011-2014 (les deux recommandations étant identiques) (*cf. annexe 1*) [29, 62].

Un traitement maternel a été considéré comme adéquat lorsque la mère avait reçu un traitement en fonction du stade de sa maladie selon les critères du CDC : soit une monodose de Benzathine pénicilline G (BPG) en intramusculaire en cas de syphilis précoce, soit trois doses de BPG en intramusculaire en cas de syphilis tardive ou de datation indéterminée.

Un traitement maternel inadéquat a été défini comme :

- un traitement autre que la Benzathine pénicilline G a été utilisé,
- une diminution insuffisante du VDRL (le taux de VDRL doit diminuer avec le traitement de deux dilutions, soit un titre divisé par quatre à 3 mois),
- un schéma thérapeutique inadapté en fonction du stade présumé de la maladie

- un traitement administré dans le mois précédent l'accouchement ou en per partum,
- une absence d'information sur le traitement.

Dans un deuxième temps, les **dossiers pédiatriques** ont été analysés. Les données suivantes ont été recueillies : terme, biométries néonatales, examen clinique néonatal, examens biologiques et radiologiques, sérologie syphilitique, traitement et suivi.

Le risque de syphilis congénitale chez le nouveau-né a été stratifié en maternité selon les scénarios CDC de 2006 pour la période 2008-2010 et de **2010** pour la période 2011-2014 [29, 62] (*cf. annexe 3*) :

- scénario CDC 1 : syphilis congénitale **hautement probable ou prouvée**,
- scénario CDC 2 : syphilis congénitale **possible**,
- scénario CDC 3 : syphilis congénitale **peu probable**,
- scénario CDC 4 : syphilis congénitale **improbable**.

La prise en charge (évaluation paraclinique, traitement et suivi) a été évaluée selon les recommandations du **CDC** (protocole en vigueur au CHFG pendant la période concernée) [29, 62] (*cf. annexe 3*).

Un traitement a été considéré comme adéquat s'il répondait aux critères du CDC en termes de molécule, de posologie, de mode d'administration et de durée.

Une évaluation par excès a été considérée comme inadéquate. De même, un traitement par excès (posologie, durée augmentée ou traitement administré alors que non recommandé) a été retenu comme inadéquat.

La négativation du VDRL au cours du suivi des enfants définissait l'efficacité du traitement ou un enfant non infecté et donc l'arrêt du suivi.

III. Résultats

A. Population

1. Nombre et répartition des cas

Trente-huit grossesses séropositives pour la syphilis ont été recensées pendant la période d'étude, correspondant à 35 femmes (trois mères ont eu deux grossesses et une parturiente a présenté une grossesse gémellaire) et **39 fœtus à risque** de syphilis congénitale.

La séroprévalence de la syphilis pendant la grossesse était de 38/16725 naissances soit **0.23%** pendant la période d'étude de 7 ans.

La répartition annuelle des grossesses séropositives au CHFG est représentée dans la *figure 1*. La moitié des grossesses à risque ont été recensées en 2008-2009.

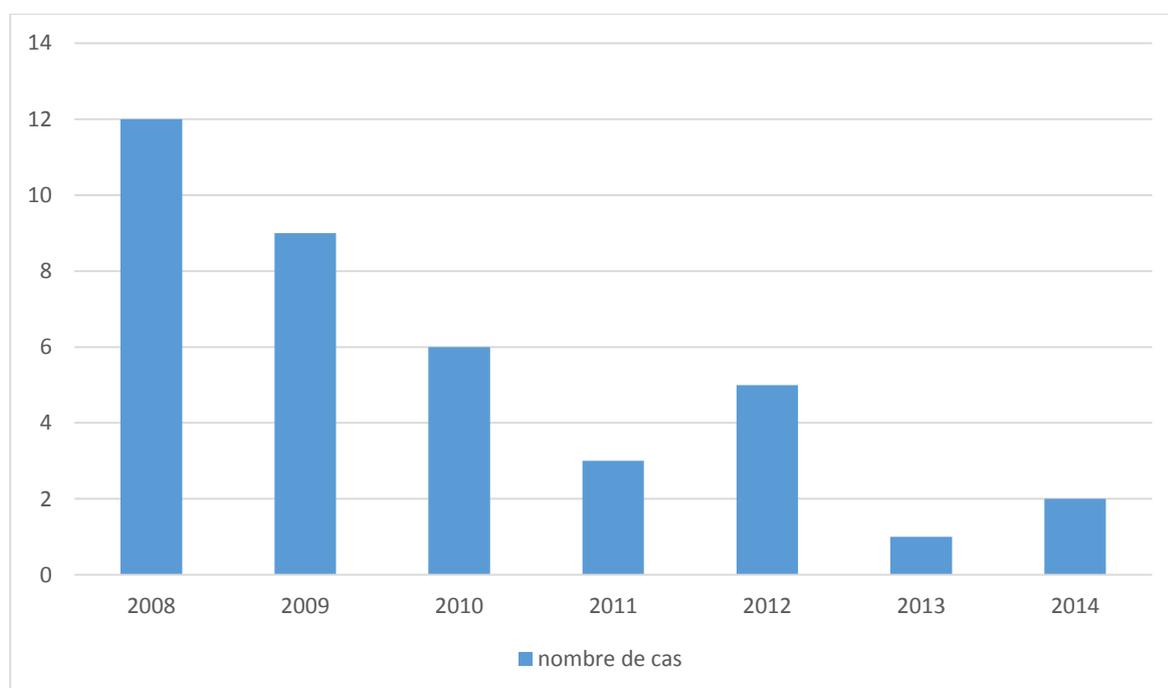


Figure 1 : Répartition annuelle des grossesses séropositives pour la syphilis de 2008 à 2014 au CHFG

2. Données socio-démographiques et comportementales

L'âge moyen des femmes était de 25 ans [17-42 ans], dont trois mineurs de 17 ans (8%).

Toutes résidaient à La Réunion. Le taux d'immigrées était de 11% : deux femmes étaient d'origine malgache et deux autres d'origine mahoraise.

Des difficultés sociales ont été retrouvées chez 9 femmes (26%) et 6 femmes (17%) avaient une activité professionnelle.

Aucune femme n'a déclaré consommer de l'alcool ou des toxiques et un tabagisme a été noté chez 10 femmes (29%).

Les données sur l'orientation ou les comportements sexuels n'étaient pas spécifiés dans les dossiers.

3. Données gynéco-obstétriques

a) Données générales

La médiane de la gestité était de deux enfants [0-9] et celle de la parité était de un enfant [0-8].

Un antécédent d'IVG a été retrouvé chez 20 femmes (57%).

Toutes les femmes étaient séronégatives pour le VIH. Une femme présentait une hépatite B chronique.

Quatre grossesses (11%) ont été découvertes tardivement (au-delà du deuxième trimestre de grossesse).

Cinq grossesses ont été mal ou non suivies (13%) dont trois (60%) ont abouti à une syphilis congénitale avérée chez les nouveau-nés.

Seulement **deux femmes** (6%) ont présenté des **signes cliniques** dont une présentait une éruption évoquant des syphilides de syphilis secondaire et l'autre une éruption ulcéreuse pubienne évoquant une syphilis primaire. **Les 35 autres mères présentaient des syphilis latentes** : 8 syphilis latentes précoces et 27 syphilis latentes de datation indéterminée.

Vingt femmes (53%) avaient un VDRL \geq à 1/16 et 11 femmes (29%) avaient un VDRL \geq à 1/32.

Une femme présentait un **profil sérologique cicatriciel** : VDRL et TPHA positifs en début de grossesse puis négatation spontanée du VDRL sans traitement.

b) Données échographiques

Six fœtus sur 39 soit (15%) présentaient des **anomalies échographiques** compatibles avec une syphilis congénitale (*figures 7 et 8*) :

- deux avaient une anasarque,

- un avait une ascite avec hydrocèle bilatérale,
- deux présentaient des dilatations ventriculaires au niveau cérébral,
- une microcéphalie était retrouvée chez l'un d'entre eux (confirmée à la naissance avec un PC au 5^{ème} percentile).

c) Issues de grossesse

Des 39 fœtus (15 fœtus de sexe féminin et 24 de sexe masculin) à risque de développer une syphilis congénitale, 37 enfants sont nés vivants.

Les issues de grossesse ont été :

- deux morts fœtales *in utero* spontanées (31+5 SA et 34 SA),
- 9 prématurés sur les 37 grossesses restantes : cinq proche du terme (33-36 SA) et quatre grands prématurés (< 33 SA),
- 28 nouveau-nés à terme.

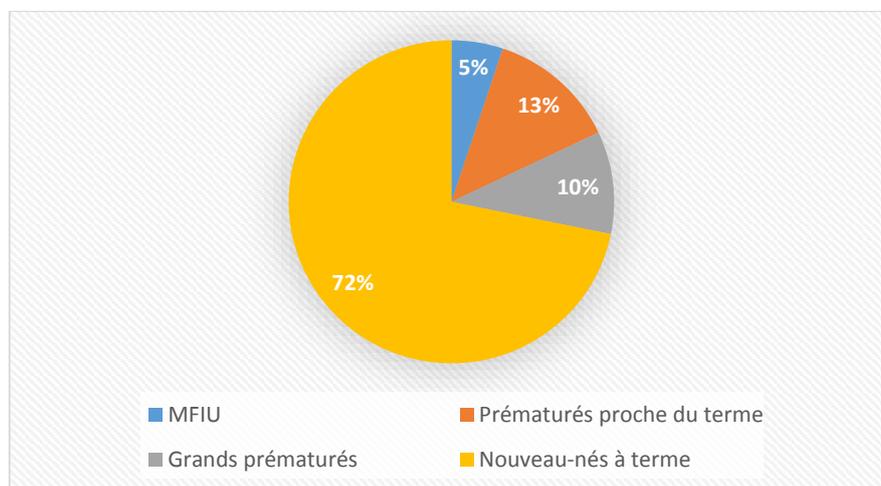


Figure 2 : Issues des grossesses en fonction du terme et de la viabilité

Les modes d'accouchement ont été :

- 25 accouchements par voie basse dont trois avec aide instrumentale,

- 13 césariennes (dont 7 pour anomalies du rythme cardiaque fœtal, la grossesse gémellaire ayant bénéficié d'une césarienne).

Les biométries moyennes étaient :

- poids de naissance moyen : 2976 g +/- 931g [1080-5210 g],
- taille de naissance moyenne : 47.5 cm +/- 4.2 cm [36.5-53 cm],
- périmètre crânien de naissance moyen : 33.5 cm +/- 2.9 cm [26-39 cm].

Une hypotrophie a été retrouvée chez **7 enfants** (soit 18%) dont cinq avec un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile.

Six nouveau-nés vivants présentaient des **symptômes** en rapport avec une possible **syphilis congénitale précoce** (*tableau II*) :

- tous présentaient une atteinte hépato-splénique (HSM, cytolysse, cholestase),
- tous présentaient une atteinte osseuse (périostite et métaphysite) et deux nouveau-nés ont présenté une impotence transitoire des membres supérieurs,
- cinq nouveau-nés avaient une thrombopénie et une anémie y était associée pour deux d'entre eux,
- quatre présentaient un syndrome œdémateux,
- un seulement présentait une éruption cutanée à type d'érythrose palmo-plantaire
- un seulement présentait un RICU inférieur au 3^{ème} percentile.
- quatre sont nés prématurément.

Le fœtus décédé à 31 SA présentait **une anasarque** majeure pouvant correspondre à **une syphilis congénitale fœtale**.

Un nourrisson de 3 mois, asymptomatique à la naissance, a développé tardivement des signes caractéristiques d'une **syphilis congénitale précoce** avec un syndrome œdémateux, une éruption cutanée vésiculeuse palmo-plantaire, une thrombopénie, une atteinte hépatique, osseuse et neurologique.

Au total, **17 grossesses (45%)** se sont soldées par une **issue défavorable** :

- **deux MFIU (5%)**
- **11 prématurés (28 %) dont 9 nés vivants (23%)**
- **7 RCIU (18%)**
- **7 enfants infectés symptomatiques (18%)**

B. Prise en charge maternelle

1. Dépistage maternel

L'âge gestationnel moyen du **premier dépistage syphilitique** était de **16.7 SA** (médiane de 13 SA, extrêmes de 6 à 40 SA).

Vingt-trois femmes (60.5%) ont eu le dépistage de la syphilis recommandé du premier trimestre de grossesse.

Le dépistage de la syphilis a été fait **avant 16 SA dans 68 % des cas** (n=26).

Sur les 15 femmes n'ayant pas bénéficié d'un dépistage au premier trimestre de grossesse, six (40%) ont eu un enfant infecté.

Les raisons du **dépistage tardif** chez les **12 femmes** étaient une sérologie non réalisée pour cause inconnue malgré une grossesse découverte au premier trimestre (n=5), une grossesse de découverte tardive (n=4), une grossesse mal ou non suivie (n= 3).

Huit femmes ont eu un test FTA abs Ig M et Ig G complémentaire.

2. Traitement maternel

Un traitement a été entrepris chez 35 femmes (92%). Toutes ont reçu un traitement par Benzathine pénicilline G sous forme d'injection intramusculaire. Le terme moyen de traitement était de 25.6 SA +/- 1.5 SA [6-40 SA].

Chez les trois femmes qui n'ont pas reçu de traitement pendant leur grossesse, les causes ont été : un profil sérologique cicatriciel, des sérologies notées négatives dans le dossier médical et un traitement « a posteriori » en post partum.

Sur les 19 femmes traitées plus de quatre semaines avant leur accouchement, 10 ont reçu un traitement adéquat et 9 un traitement inadéquat (une dose de BPG au lieu de trois en cas de syphilis

latente de durée indéterminée (n=4), une absence de diminution du titre du VDRL (n=2) et un manque d'informations (n=3)). Dix-huit d'entre elles ont été correctement suivies jusqu'à leur accouchement. Les femmes ont eu entre un et quatre contrôles par VDRL jusqu'à leur accouchement.

Trois femmes ont été traitées dans les quatre semaines précédant leur accouchement et 13 femmes ont été traitées en per partum. Leur suivi en post partum n'était pas indiqué dans les dossiers obstétricaux.

Au total, 10 grossesses (**26%**) ont été **traitées de façon adéquate**.

Les causes de **traitement inadéquat** pour les 28 grossesses restantes (**74%**) étaient :

- 16 mères (57%) ont été traitées moins d'un mois avant l'accouchement ou en per partum,
- quatre (14 %) ont reçu moins de trois doses de BPG alors que la syphilis était de datation indéterminée,
- deux (7%) avaient une diminution insuffisante du titre du VDRL après traitement,
- trois (11%) avaient des informations incomplètes concernant leur traitement,
- trois (11%) n'ont pas été traitées.

Aucune femme non dépistée au premier trimestre n'a reçu un traitement adéquat.

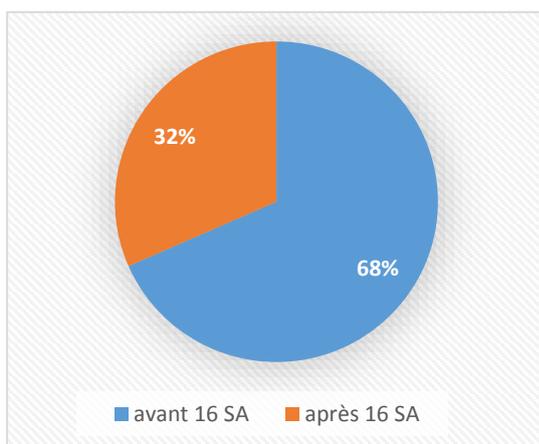


Figure 3 : Age gestationnel du dépistage de la syphilis

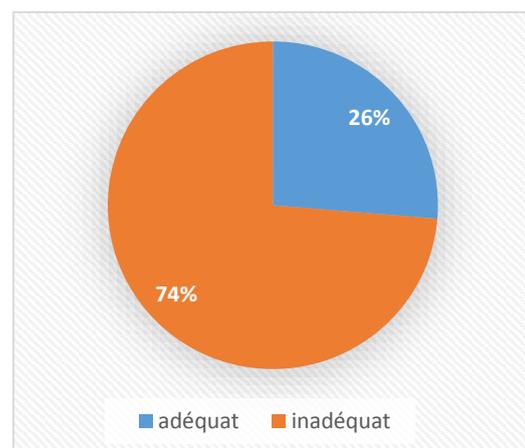


Figure 4 : Traitement maternel de la syphilis

C. Prise en charge infantile

1. Classification CDC des enfants (cf. annexe 3)

Sept enfants (18%) n'ont pas eu de sérologie néonatale comme recommandée, quatre d'entre eux étaient issus de mères ayant eu un traitement inadéquat.

La stratification du risque de syphilis congénitale à la maternité chez les 39 cas selon les classifications CDC est résumée dans le diagramme de flux (*figure 5*) avec la répartition temporelle des cas dans la *figure 6*.

En cas de **symptômes** en faveur d'une syphilis congénitale précoce, les enfants étaient directement classés en **CDC 1** (syphilis congénitale hautement probable). **Sept (18%)** nouveau-nés, tous recensés entre 2008 et 2010, ont ainsi été classés dont une MFIU et une syphilis de révélation tardive à trois mois de vie.

En excluant les enfants asymptomatiques n'ayant pas eu de sérologie néonatale (n=6, 15%), les 26 enfants restants ont été classés selon les autres scénarios CDC comme suit:

- **20** (51%) ont été classés en **CDC 2** (syphilis congénitale possible) dont une MFIU,
- **cinq** (13%) ont été classés en **CDC 3** (syphilis congénitale peu probable),
- **un** (2.5%) seul enfant a été classé en **CDC 4** (syphilis congénitale improbable).

Six enfants (15%) étaient inclassables.

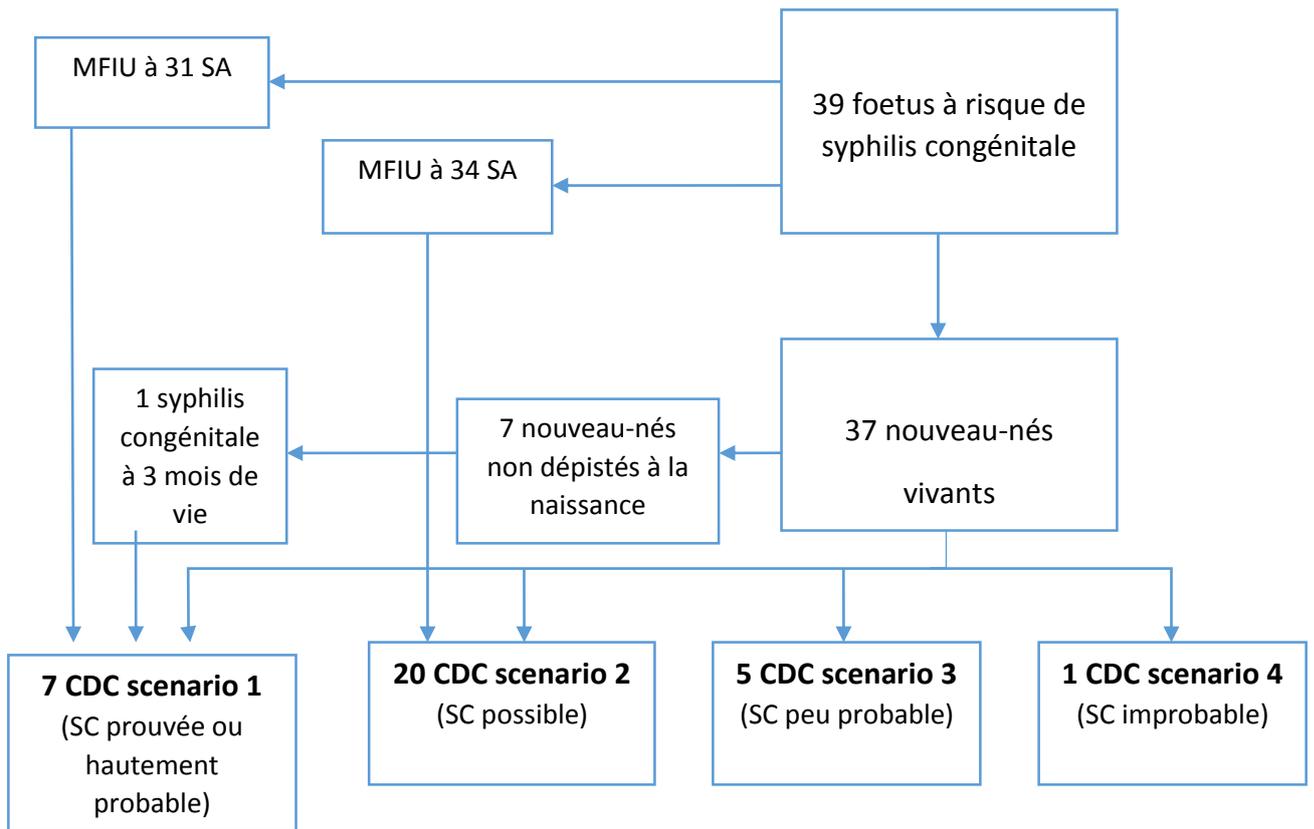


Figure 5 : Diagramme de flux illustrant le devenir des fœtus à risque de syphilis congénitale (SC) et classification selon les scénarios CDC, au CHFG de 2008 à 2014.

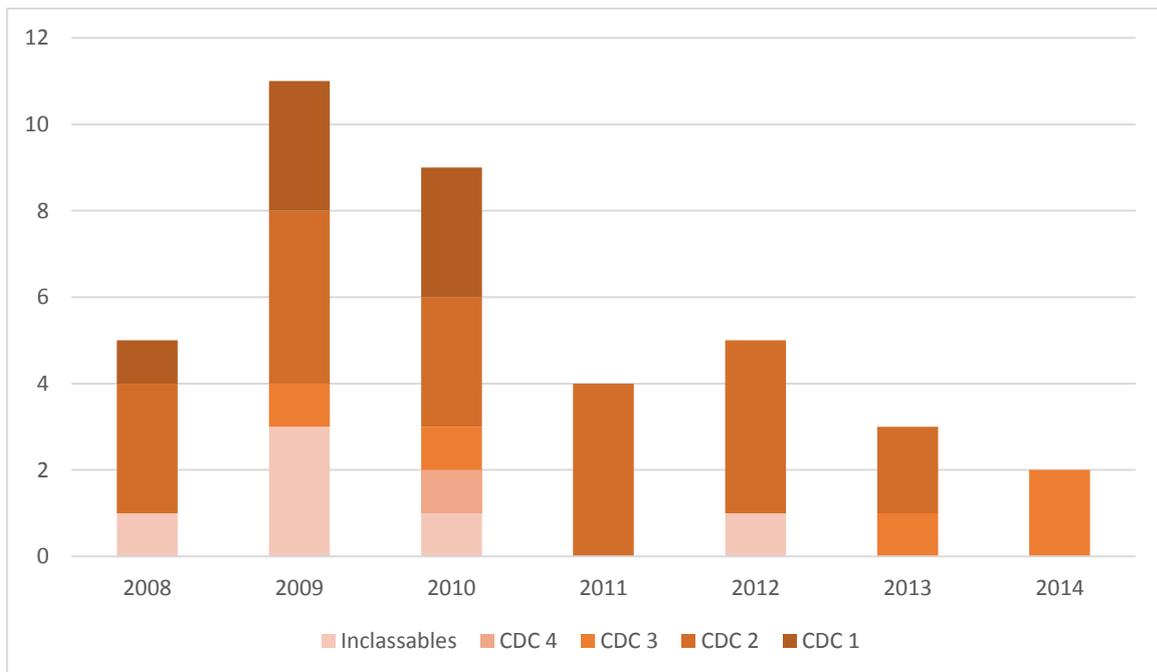


Figure 6 : Classification des nouveau-nés à risque de syphilis congénitale de 2008 à 2014 au CHFG

a) Cas des 7 enfants classés en scénario CDC 1 (syphilis hautement probable ou prouvée)

Les données maternelles et néonatales des 7 cas classés en CDC 1 sont résumées dans *les tableaux II et III*.

Prise en charge maternelle

Aucune des mères n'a présenté de symptômes pendant la grossesse (deux syphilis latentes précoces et cinq syphilis de datation indéterminée).

Les titres de **VDRL** maternels ont été \geq à **1/16** à au moins une reprise pour toutes les grossesses.

Sur les 7 grossesses, deux seulement (30%) ont été dépistées au premier trimestre. Dans le premier cas (*cas n°1*), la première sérologie était négative et il y a une séroconversion tardive. Dans le deuxième cas (*cas n°7*), trois sérologies ont été faites pendant la grossesse mais le traitement n'a été réalisé qu'au troisième trimestre devant des difficultés d'interprétation des sérologies.

Sur les cinq grossesses dépistées au troisième trimestre (*cas n°2, 3, 4, 5 et 6*), deux ont été correctement suivies mais la sérologie syphilitique n'a pas été réalisée pour une cause inconnue au premier trimestre.

Six femmes ont été traitées, toutes avec de la BPG par voie IM. Elles ont **toutes été traitées au-delà de 28 SA** et aucun traitement n'a été adéquat.

Issue de grossesse

Quatre fœtus présentaient des signes échographiques évocateurs de syphilis congénitale. (*Tableau I et figure 7 et 8*)

Une grossesse s'est terminée en **MFIU** à 31 SA.

Cinq des six enfants (83%) nés vivants étaient **symptomatiques à la naissance** et **un enfant** a présenté des symptômes de façon tardive à **trois mois de vie**. Tous les enfants présentés des lésions osseuses radiologiques. (*Tableau II et figures 9, 10, 11, 12*)

Quatre des 6 nouveau-nés vivants sont nés **prématurément** dont trois avant 33 SA. Le terme moyen de naissance était de 34 SA [30-38 SA].

Le poids de naissance moyen était de 1988 g [1080-3120g].

Sérologie infantile

Cinq enfants ont eu une sérologie syphilitique à la naissance et toutes les valeurs des **VDRL** étaient \geq à **1/32**.

Quatre nouveau-nés présentaient un **VDRL quatre fois supérieur** à celui de leur mère au moment de l'accouchement.

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles et néonatales des 7 cas de syphilis congénitale hautement probable (CDC 1)

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n° 3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6	Cas n°7
Age mère	21 ans	26 ans	19 ans	23 ans	22 ans	26 ans	24 ans
Pays d'origine	Madagascar	Réunion	Réunion	Mayotte	Réunion	Réunion	Réunion
Gestité Parité	G3P2	G6P5	G2P1	G3P2	G3P2	G2P1	G3P2
Antécédent d'IVG	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
Antécédent FCS MFIU	Non	Non	Non	1 FCS	1 FCS	1 MFIU	Non
Suivi de grossesse	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
Sérologie VIH / VHB	Négatif/négatif	Négatif/négatif	Négatif/négatif	Négatif/négatif	Négatif / négatif	Négatif/négatif	Négatif/négatif
Symptomatique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Stade maladie	Latente précoce	Latente indéterminée	Latente indéterminée	Latente précoce	Latente indéterminée	Latente indéterminée	Latente indéterminée
Dépistage syphilis (VDRL/TPHA)	12 SA (négatif/négatif)	28SA (1/64 ; 1/20480)	32 SA (1/64 ; 1/5120)	31 SA (négatif ; 1/80)	37 SA (1/32 ; 1/1280)	36 SA (1/32 ; 1/1280)	15 SA (1/64 ; 1/5120)
2 ^{ème} sérologie (VDRL ; TPHA)	31 SA (1/16 ; 1/640)	32 SA (1/4 ; 1/160)	Non faite Enfant né à 32 SA	37 SA (1/8 ; 1/1280)	Non faite	Non faite Enfant né à 36 SA	21 SA (1/32 ; 1/5120) 28 SA (négatif ; 1/640)
Traitement	31 SA 1 dose de BPG en post partum	28 SA 1 dose de BPG	32 SA 1 dose de BPG	Non (sérologies notées négatives)	38 SA 1 dose de BPG	36 SA 3 doses de BPG	30 SA 1 dose de BPG
Terme naissance	31 SA (MFIU)	31 SA	32 SA	38 SA	38 SA	36 SA	30 SA
Signes échographiques	Anasarque	RCIU HSM, intestins hyperéchogènes Péritonite méconiale	Ascite et hydrocèle	Non	Non	Non	Anasarque
VDRL néonatal	Non fait	1/64 (>4 fois VDRL maternel)	1/32 (< 4 fois VDRL maternel)	1/256 A 3 mois de vie	1/256 (>4 fois VDRL maternel)	1/256 (>4 fois VDRL maternel)	1/256 (>4 fois VDRL maternel)
Symptômes néonataux	MFIU	Oui	Oui	Non à 3 mois	Non	Oui	Oui

Tableau II : Signes cliniques des 7 cas classés en scénario CDC 1 (syphilis congénitale hautement probable)

Symptômes	N°1 (2008)	N°2 (2009)	N°3 (2009)	N°4 (2009)	N°5 (2010)	N°6 (2010)	N°7 (2010)
Terme / issue de grossesse / sexe	31+5 SA / MFIU / Féminin	31+1 SA / né vivant / Féminin	32+4 SA / né vivant / Masculin	38 +5 SA / né vivant / Masculin	38 SA/ né vivant / Féminin	36 SA / né vivant / Masculin	30+3 SA/ né vivant / Masculin
RCIU	Non	Non	Non	10 ^{ème} perc	Non	< 3 ^{ème} perc	Non
Symptômes		A la naissance	A la naissance	A 3 mois de vie	A la naissance	A la naissance	A la naissance
Syndrome œdémateux	Hydrops foeto-placentaire	Léger œdème sous cutanée	Ascite et hydrocèle bilatéral	Ascite œdème généralisé	Non	Non	Anasarque
Atteinte hépatosplénique	Non	HSM, calcifications périsspléniques, cholestase	HSM, cholestase, cytolyse	HSM, cholestase Cytolyse, IHC	Cytolyse	HSM, cholestase	HSM, cholestase
Eruption cutanée	Non	Non	Non	Eruption papulo-vésiculeuse palmo-plantaire puis généralisée	Non	Erythrose palmo plantaire	Non
Signes neurologiques		Hypotonie axiale	Non	Trouble de la conscience	Non	Non	Hypotonie axiale
Atteinte osseuse	Métaphysite	Périostite modérée, bandes claires métaphysaires, lésions focales cystiques et lytiques métaphyso-diaphysaires	Périostite modérée, bandes claires métaphysaires, Episode d'impotence fonctionnelle transitoire	Périostite et métaphysite	Bandes claires métaphysaires	Métaphysite, Episode d'impotence fonctionnelle transitoire	Métaphysite des extrémités inférieures des fémurs, signe de Wimberger
Atteinte hématologique		Thrombopénie sévère	Thrombopénie modérée avec purpura pétéchial et ecchymotique Anémie	Thrombopénie légère Hématome cérébral	Non	Thrombopénie sévère Anémie	Thrombopénie Sévère Purpura pétéchial

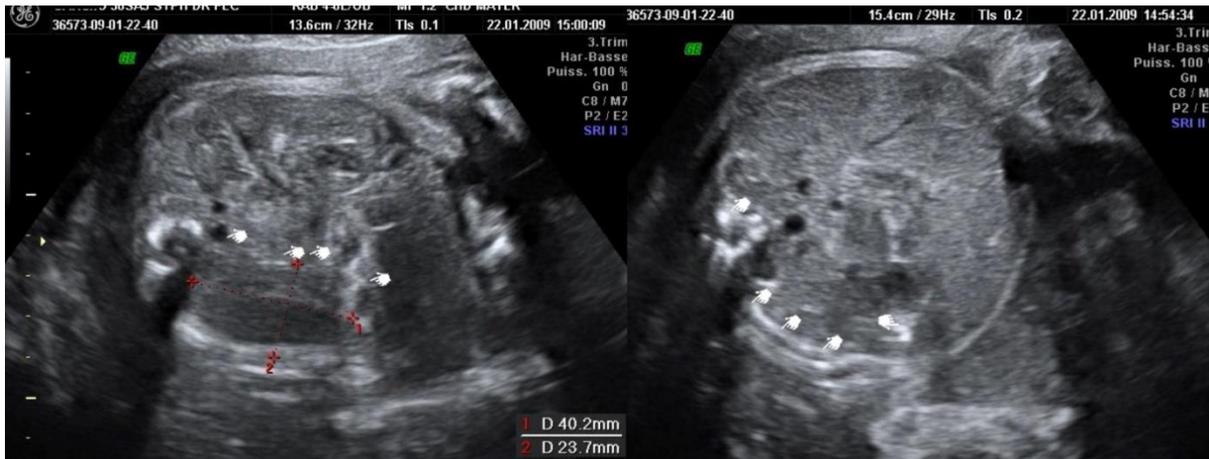


Figure 7 : Cas n°2 : Splénomégalie, anses intestinales hyperéchogènes et péritonite méconiale de diagnostic anténatal



Figure 8 : Cas n°3 : Ascite et hydrocèle de diagnostic anténatal



Figure 9 : Cas n°2 : Lésions cystiques et lytiques des os longs des membres supérieurs associés à une périostite modérée



Figure 10 : Cas n°2 : Calcifications périsspléniques associées à des bandes claires métaphysaires des os longs des membres inférieurs



Figure 11 : Cas n°3 : Bandes claires métaphysaires au niveau du radius et du cubitus



Figure 12 : Cas n°7 : Aspect de métaphysite inférieure des fémurs

b) Cas des 20 enfants classés en scénario CDC 2 (syphilis congénitale possible)

Prise en charge maternelle

Deux femmes (10%) ont été **symptomatiques** pendant leur grossesse. Une a présenté une syphilis primaire (éruption ulcéreuse périnéale) et l'autre une syphilis secondaire (lésions palmo-plantaires évocatrices de syphilides).

Quatre femmes présentaient une syphilis latente précoce et 13 présentaient une syphilis latente de datation indéterminée.

Dix-huit des 20 femmes (85%) ont été **correctement suivies**.

L'âge gestationnel moyen du premier dépistage syphilitique était de 13.7 SA [6-40]. Dix-sept femmes (85%) ont été **dépistées au premier trimestre**, une au deuxième et deux au troisième trimestre respectivement.

Il n'y a pas été retrouvé de valeurs seuil pour le VDRL.

Par définition, aucune femme n'a reçu un traitement adéquat pendant la grossesse.

Issue de grossesse

Par définition, tous les enfants étaient **asymptomatiques** à la naissance.

Une dilatation ventriculaire cérébrale isolée a été retrouvée chez un fœtus et une grossesse s'est terminée par une **MFIU à 34 SA**. L'examen clinique du fœtus ne retrouvait pas de signes cliniques particuliers.

Le terme de naissance moyen était de 38 SA [30-41 SA] et quatre enfants étaient nés prématurément (deux à 34 SA dont la MFIU, un à 36 SA et l'autre à 30 SA) soit un taux de prématurité de 20%.

Le poids de naissance moyen était de 3110g+/- 880 g [2230-4740 g]. Quatre nouveau-nés (20%) présentés un RCIU.

Au total, **8 grossesses (40%) ont eu une issue défavorable:**

- une **MFIU** (5%),
- quatre enfants (20%) présentaient un **RCIU**,
- quatre enfants (20%) étaient nés **prématurément** (dont la MFIU).

Sérologie infantile

Le titre de VDRL chez tous les enfants étaient \leq à **1/16** et 8 avaient un VDRL négatif.

- c) Cas des 5 enfants classés en scénario CDC 3 (syphilis congénitale peu probable)

Prise en charge maternelle

Aucune mère n'a présenté de symptômes pendant la grossesse. Les cinq mères présentaient une syphilis latente de datation indéterminée.

Toutes ont été **correctement suivies**.

Toutes les femmes ont été **dépistées au premier trimestre** sauf une qui a eu son dépistage à 16 SA.

Toutes avaient un VDRL inférieur ou égal à 1/16.

Par définition, toutes les mères ont reçu un **traitement adéquat**.

Issue de grossesse

Le terme de naissance moyen était de 37.8 SA [33-40 SA]. Un seul enfant était né prématurément.

Le poids de naissance moyen était de 3222 g +/- 484 g [2820-3750 g]. Un nouveau-né présentait un RCIU.

Deux grossesses (40%) ont eu une **issue défavorable** :

- un enfant (20%) était né **prématurément**,
- un enfant (20%) présentait un **RCIU**.

Sérologie infantile

Tous les enfants séropositifs pour le **VDRL** avaient un titre \leq à **1/4** et un présentait un VDRL négatif.

- d) Cas de l'enfant classé en scénario CDC 4 (syphilis congénitale improbable)

La mère était asymptomatique et le diagnostic de syphilis a été fait deux ans auparavant avec un traitement bien conduit. Les taux maternels de VDRL ont été dégressifs tout au long de la grossesse jusqu'à négativation sans aucun traitement.

L'enfant est né à terme, macrosome et le titre de **VDRL** à la naissance était **négatif**.

2. Evaluation néonatale, traitement et suivi des 31 enfants nés vivants

a) Enfants classés en scénario CDC 1

Evaluation paraclinique

Des 6 enfants nés vivants sur les 7 enfants classés en CDC 1, l'évaluation paraclinique complète recommandée selon le CDC a été réalisée chez **quatre enfants (67%)**.

Le seul examen non réalisé pour les deux enfants a été la **ponction lombaire**.

Traitement néonatal

Cinq enfants (83%) ont reçu un traitement adéquat avec 10 à 14 jours de pénicilline G intraveineux et un enfant n'a reçu que 7 jours de traitement intraveineux.

Suivi

Tous les enfants ont été correctement suivis. Lors du suivi, les titres de **VDRL** se sont **négativés entre 3 et 9 mois** après la naissance sauf pour l'enfant qui a présenté une syphilis précoce à 3 mois de vie où le VDRL s'est négativé à 13 mois de vie.

b) Enfants classés en scénario CDC 2

Evaluation paraclinique

Des 19 enfants nés vivants sur les 20 classés en scénario CDC 2, un seul a reçu une ponction lombaire qui n'a pas été contributive (traumatique). Neuf enfants (45%) ont eu une radiographie osseuse. Douze nouveau-nés (63%) ont eu un bilan biologique complet dont un qui présentait une thrombopénie.

Selon les recommandations du CDC, les enfants bénéficiant de 10 jours de traitement IV par pénicilline G ne nécessitent pas d'évaluation paraclinique (PL, radiographie osseuse et bilan biologique complet). Au total, **six des 19 enfants (32%) ont donc été correctement évalués** et il manquait essentiellement la **ponction lombaire et la radiographie osseuse** comme examens complémentaires non réalisés pour tous les autres.

Traitement néonatal

Dix enfants (53%) n'ont pas été traités, six ont reçu 10 jours de pénicilline G intraveineuse, un a bénéficié de seulement 8 jours de traitement IV et deux enfants ont reçu une dose de BPG intramusculaire.

Au total, **8 nouveau-nés (42%)** ont été **traités selon les recommandations**. Il n'y a pas eu de traitement par excès.

Suivi

Pour les 11 enfants vivants ayant un VDRL néonatal positif, sept (63%) ont pu être suivis jusqu'à la séronégativisation du VDRL.

Les causes de non suivi ont été :

- Le suivi n'a pas été proposé (n=1, VDRL positif au pur à la naissance et FTA IgM négatif)
- Les consultations n'ont pas été honorées (n=3, deux enfants avec un VDRL douteux à la naissance et un avec un VDRL positif)

Les titres de **VDRL** se sont **négalivés entre un et 8 mois** après la naissance.

c) Enfants classés en scénario CDC 3

Evaluation paraclinique

L'évaluation paraclinique **n'est pas recommandée** selon les critères CDC mais des cinq nouveau-nés, **trois** ont été évalués **par excès** (deux ont eu des radiographies osseuses, ponction lombaire et bilan biologique complet et un enfant a bénéficié d'une NFS et d'une radiographie osseuse).

Au total, deux nouveau-nés (40%) ont été correctement évalués selon les recommandations.

Traitement néonatal

Deux enfants ont eu un traitement par une seule dose de BPG en intramusculaire, un a eu cinq jours de BPG en intramusculaire **par excès** et deux enfants n'ont pas été traités dont un qui a été correctement suivi.

Au total, **trois nouveau-nés (60%)** ont été **correctement traités** selon les recommandations.

Suivi

Sur les quatre enfants ayant un VDRL positif à la naissance, trois ont été suivi jusqu'à négativation du VDRL. L'enfant qui n'a pas été suivi avait un titre de VDRL à la naissance à 1/4.

Les titres des VDRL se sont **négalivés au 4^{ème} mois** de vie au maximum.

d) Enfant classé en scénario CDC 4

L'enfant classé en CDC 4 n'a pas été traité ni évalué comme il est recommandé. Il n'était pas éligible au suivi, le titre de VDRL néonatal étant négatif.

e) Au total

Sur les 31 enfants classables vivants :

- seulement **13 ont été correctement évalués soit 42%**,

- seulement **17 ont été correctement traités soit 55%**,

- seulement **16 enfants sur les 21 éligibles au suivi ont été correctement suivis, soit 76%**.

De tous les enfants suivis, aucun échec de traitement a été mis en évidence (ré-ascension secondaire de VDRL) n'a été mis en évidence.

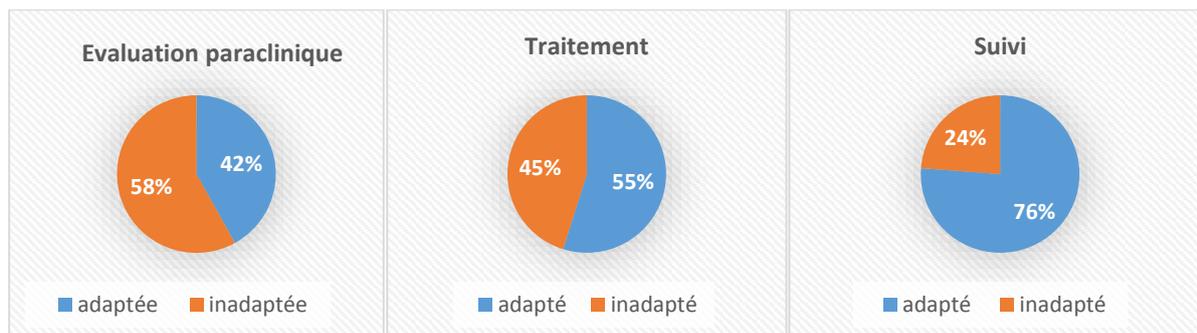


Figure 13 : Taux de prise en charge adaptée et inadaptée pour les enfants à risque de syphilis congénitale à La Réunion, 2008 – 2014

Tableau III : Récapitulatif des données maternelles et néonatales en cas de risque de syphilis congénitale à La Réunion, 2008-2014

	CDC 1	CDC 2	CDC 3	CDC 4
Dépistage au 1^{er} trimestre	2/7 (29%)	17/20 (85%)	4/5 (80%)	1/1 (100%)
VDRL maternel	Tous \geq 1/16	Tous \leq 1/1280	Tous \leq 1/16	Profil cicatriciel
Grossesse bien suivie	4/7 (57%)	18/20 (90%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)
Issue défavorable des grossesses	7/7 (100%)	8/20 (40%)	2/5 (40%)	0%
VDRL néonatal	Tous \geq 1/32	Tous \leq 1/16	Tous \leq 1/4	Négatif
Evaluation adéquate	4/6 (66%)	6/19 (32%)	2/5 (40%)	1/1 (100%)
Traitement adéquat	5/6 (83%)	8/19 (42%)	3/5 (60%)	1/1 (100%)
Suivi adéquat	6/6 (100%)	7/11 (64%)	3 /4 (75%)	1/1 (100%)

IV. Discussion

Notre étude décrit la prise en charge maternelle et infantile lors d'une grossesse à risque de syphilis congénitale, dans un centre hospitalier universitaire de l'île de La Réunion dans un contexte de résurgence de cette maladie depuis la fin des années 2000.

Nous avons choisi de répertorier les cas **à partir de 2008** car le protocole de prise en charge néonatale au sein de notre institution, basé sur les recommandations CDC, a été mis en place à cette époque. De plus, selon les études épidémiologiques récentes faites à La Réunion, aucun cas de syphilis congénitale n'a été rapporté avant 2008 [57, 58, 59].

Le caractère **monocentrique** de notre étude limite l'extrapolation de nos résultats à une échelle régionale, le centre hospitalier Félix Guyon ne prenant en charge que moins de 20% des naissances de La Réunion. L'extension de l'étude à l'ensemble des centres hospitaliers de l'île aurait pu nous renseigner sur la séroprévalence réelle de la syphilis gestationnelle, sur les caractéristiques de la population atteinte, sur les attitudes diagnostiques et thérapeutiques régionales, et sur d'éventuels secteurs géographiques à risque, afin de mieux cibler la prévention. Cependant, en **l'absence d'un protocole régional** de prise en charge de la syphilis materno-fœtale, les résultats auraient été très hétérogènes et difficile à analyser. De plus, lors d'une étude préliminaire d'inclusion, nous avons essayé de solliciter, sans suite positive, les laboratoires privés pour repérer les femmes enceintes présentant une sérologie syphilitique positive.

Au sein de notre centre qui possède également un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, toutes les parturientes adressées en période prénatale avec des signes échographiques évocateurs de syphilis congénitale bénéficient systématiquement d'une sérologie de contrôle. De plus, chez toutes les femmes qui accouchent, les sérologies réalisées pendant la grossesse sont systématiquement relevées et, en cas de sérologie syphilitique positive ou douteuse, celle-ci est automatiquement recontrôlée au sein de notre laboratoire interne. L'exhaustivité au sein de notre institution, quelle que soit l'issue de grossesse, est donc théoriquement excellente. Cependant avant l'année 2010, un **contrôle** systématique de la sérologie syphilitique n'était pas réalisé à l'accouchement. On ne peut pas donc exclure des éventuelles séroconversions au deuxième et troisième trimestre avant cette période. Hormis le cas décrit dans notre cohorte, nous n'avons pas eu connaissance d'autre nourrisson hospitalisé en pédiatrie pour syphilis congénitale à révélation tardive suite à une syphilis maternelle passée inaperçue.

Notre choix de retenir que des femmes séropositives pour un test non tréponémique et tréponémique a permis d'éliminer d'éventuels faux positifs au VDRL, plus fréquents pendant la

grossesse [10]. Nous avons également éliminé, par ce biais, la plupart des femmes présentant une cicatrice sérologique, le risque de transmission syphilitique étant quasiment nul dans ce cas de figure [20].

Nous avons choisi **d'évaluer la prise en charge maternelle et infantile selon les recommandations américaines du CDC** car les protocoles de prises en charge dans les services de gynéco-obstétrique et de maternité étaient basés sur celles-ci pendant la période d'étude. En effet, compte tenu des restrictions dans les examens complémentaires disponibles au sein de notre institution (disponibilité d'IgM anti-*T.pallidum* et absence de PCR et de la microscopie à fond noir), cette classification a été adoptée par les équipes car elle permet d'avoir une conduite à tenir claire dès la période néonatale, avant la sortie de maternité de l'enfant. De plus, la classification **CDC** américaine a été préférée à celle de **l'ECDC** (European Center for Disease Control and Prevention) [41] car :

- elle **stratifie plus précisément le risque** de syphilis congénitale contrairement à la classification européenne qui classe les enfants en « cas confirmé » (mise en évidence du *T.pallidum*) ou « probable » (signes cliniques obligatoires). Elle limite ainsi le recours à des examens complémentaires ou à un traitement inutile chez le nouveau-né qui sont moins claires dans les recommandations européennes.

- elle définit clairement une **stratégie** chez les enfants **asymptomatiques** qui peuvent représenter plus de 50% des formes de syphilis congénitale [21].

Les recommandations de l'ECDC se basent sur les recommandations de l'IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infectious) qui préconisent, en cas de suspicion de syphilis congénitale, un traitement néonatal basé sur les résultats de la ponction lombaire [27]. Dans notre cohorte, la réticence des pédiatres à la réalisation de cet examen démontre que les recommandations européennes auraient été peu suivies, entraînant des traitements intraveineux de 10 jours de pénicilline G chez beaucoup plus d'enfants.

Malgré les limites d'une étude monocentrique, la **séroprévalence** de la syphilis pendant la grossesse dans notre étude était de **0.23 %** alors que la moyenne en **France métropolitaine** est de **0.06 %** [56].

Notre séroprévalence est plus élevée que celle recensée par le réseau RésIST de La Réunion. Sur la période 2007-2013, ce réseau a recensé que 12 femmes enceintes atteintes de syphilis pendant leur grossesse sur l'ensemble de l'île alors que, 36 grossesses à risque ont été identifiées uniquement sur notre site [60, 61]. Ce décalage est probablement dû au fait que les statistiques du réseau RésIST sont réalisées à partir d'une déclaration volontaire des cliniciens. Ceci témoigne de **l'absence de chiffres fiables** concernant l'évolution temporelle de la maladie depuis l'arrêt de sa déclaration

obligatoire depuis l'an 2000. Néanmoins, la séroprévalence de la syphilis pendant la grossesse de notre étude est **plus faible** que celles rapportées par la littérature internationale des pays développés avec un dépistage obligatoire au premier trimestre de grossesse. Les séroprévalences positives pendant la grossesse dans deux études récentes au Royaume-Uni étaient respectivement de 0.6% et 0.8% [67, 68]. Une étude récente dans le nord de l'Italie a elle rapporté une séroprévalence de la syphilis pendant la grossesse de 0.49% [69]. Les données récentes sur syphilis chez les femmes enceintes à Mayotte retrouvent une séroprévalence de 2.1% [70].

Les séroprévalences de la syphilis pendant la grossesse dans les **pays voisins** de La Réunion sont largement supérieures à la séroprévalence retrouvée dans notre étude : Trope et al. retrouvent en 2012 une séroprévalence de 0.7% à l'île Maurice et de 6 % à Madagascar [71].

Malgré les données limitées concernant les caractéristiques socio-démographiques des mères dans notre étude, le profil maternel observé dans notre cohorte est en corrélation avec les dernières études épidémiologiques faites en France : toutes les femmes étaient **séronégatives** pour le **VIH**, aucune d'entre elles n'avait déclaré de toxicomanie, aucune n'était incarcérée et le taux de difficultés sociales (26%) n'était pas très élevé par rapport à la population réunionnaise [51]. Le taux de femmes **immigrées** dans notre population (11%) n'était pas élevé par rapport à d'autres cohortes européennes : 82% d'immigrés dans l'étude récente italienne de 2008 [69] et de 89% dans l'étude anglaise de 2006 [68]. La proximité de régions comme Madagascar, où la séroprévalence est élevée (6%) ne semble pas eu d'avoir d'impact particulier sur cette réémergence, deux femmes seulement de notre cohorte étant d'origine malgache.

L'âge médian des femmes dans notre étude était de 23 ans. Cet âge médian est inférieur à l'âge médian des réunionnaises à l'accouchement qui était de 28 ans selon les données de l'INSEE de 2009 [91]. Le jeune âge maternel est un facteur de risque de transmission verticale de la syphilis retrouvé dans la littérature [69].

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu étudier d'autres facteurs de risque classiquement décrits dans la littérature comme les habitudes sexuelles à risque (bisexualité, partenaires sexuels multiples, rapports sexuels non protégés).

Ce profil peu spécifique des femmes enceintes infectées observé à La Réunion rend plus difficile un contrôle « ciblé » de la sérologie syphilitique des femmes enceintes au troisième trimestre ou à l'accouchement comme préconisé par l'HAS dans son rapport de 2007 [26]. En effet, ces recommandations, comme plusieurs autres, sont basées sur des facteurs de risque anamnestiques [29, 44]. Au CHU Félix Guyon, depuis l'alerte donnée par le CIDDIST en 2009, toute femme se présentant à la maternité, ayant une sérologie syphilitique datant de plus de trois mois bénéficie

systématiquement d'un **contrôle**. Cette stratégie de contrôle est discutée dans la littérature compte tenu de son **rapport coût-bénéfice**, en particulier dans les pays où la séroprévalence est faible [72]. Le CDC recommande un contrôle entre 28-32 SA ou à l'accouchement en cas de facteurs de risque. Dans notre cohorte, ce **contrôle systématique en fin de grossesse** a permis de recenser **trois** femmes dont la séroconversion syphilitique pendant la grossesse serait passée inaperçue, leurs échographies anténatales étant sans particularité et les enfants asymptomatiques à la naissance.

La **décroissance** du nombre de femmes à risque de transmission verticale après la période 2008-2010 (27 versus 11 pour la période 2011-2014) dans notre cohorte pourrait être secondaire à la **sensibilisation** des professionnels de santé et de la population après la mise en place d'une campagne de prévention instaurée à la suite des études épidémiologiques faites à La Réunion entre 2004 et 2009. De plus le réseau RésIST s'est agrandi et régionalisé depuis 2010 [57]. Il en est de même pour le nombre de cas de syphilis congénitale prouvée ou hautement probable (tous les cas entre 2008 et 2010). En effet, la **corrélation** entre la séroprévalence de la syphilis maternelle et le taux de syphilis congénitale est clairement démontrée dans la littérature [48, 73].

Le risque de **transmission** verticale chez les femmes non traitées est classiquement plus élevé en cas de syphilis primaire ou secondaire (60-100%) ou de syphilis latente précoce (40%) qu'en cas de syphilis latente tardive (8%) [74, 75]. Devant l'absence de symptôme déclaré, beaucoup de femmes de notre cohorte (**92%**) ont été classées en **syphilis latente**. De plus, le caractère précoce ou tardif de la syphilis latente était difficilement identifiable dans de nombreux cas (77% des syphilis de datation indéterminée parmi les syphilis latentes) par l'absence de sérologie antérieure permettant de dater précisément la séroconversion.

Tous les enfants ayant présenté une infection prouvée et hautement probable dans notre cohorte étaient issus de mères ayant présenté une syphilis latente (deux précoces et cinq de datation indéterminée) démontrant ainsi qu'il ne faut pas sous-estimer ce stade maternel de la maladie dans la transmission verticale.

Cependant, du fait du caractère initial souvent **asymptomatique** de la maladie et que le chancre chez la femme puisse passer inaperçu (car il peut se trouver au niveau du col ou du vagin, qu'il est indolore et que l'adénopathie satellite peut être trop profonde pour être palpée), on ne peut pas exclure que certaines de nos femmes considérées comme ayant présenté une syphilis latente, présentaient en réalité une syphilis primaire [20]. De plus un biais de mémorisation n'est pas à exclure lors de l'interrogatoire maternel.

L'élément fondamental de la **prévention** de la syphilis congénitale passe par le **dépistage** sérologique pendant la grossesse [76]. Cette stratégie est peu coûteuse et garde un bon **rapport coût-efficacité**

même dans les pays où la séroprévalence est faible [26]. Mais un article récent ayant traité du rapport coût/bénéfice du dépistage de la syphilis chez la femme enceinte concluait qu'il pourrait ne plus être financièrement rentable de faire le dépistage universel de la syphilis chez les femmes enceintes, particulièrement en milieu rural ou dans les milieux où la prévalence de l'infection est très faible [77]. Nous pensons, néanmoins, que le dépistage systématique de la syphilis chez la femme enceinte reste primordial dans ce contexte de résurgence de cas de syphilis congénitale, qui reste une maladie responsable d'une morbi-mortalité importante, souvent silencieuse à la naissance et facilement évitable avec un traitement maternel accessible et peu coûteux. De plus, la prise en charge de la syphilis congénitale nécessite une évaluation paraclinique, une hospitalisation longue et un suivi pendant un à deux ans.

Lors de notre étude seulement 23 femmes (60.5%) ont eu le **dépistage** recommandé du premier trimestre de grossesse et 26 femmes (**68%**) l'ont eu **avant 16 SA**. Le passage transplacentaire du tréponème survient le plus souvent après 16 SA, d'où l'importance du dépistage précoce afin d'instaurer un traitement maternel dans les meilleurs délais [20]. Cependant, même dans les pays développés où les recommandations sont clairement émises sur la réalisation de la sérologie initiale au premier trimestre, le manquement au dépistage précoce reste un problème réel. Dans une étude récente, Newmann et al. ont montré que seulement 70 % des femmes en Europe étaient correctement dépistées. Le défaut de suivi est essentiellement la cause de ce manque d'exhaustivité [43]. Dans notre cohorte, hormis les grossesses de découverte tardive ou mal suivie (n=9, 24 %), cinq femmes n'avaient pas bénéficié de dépistage sérologique malgré une grossesse déclarée au premier trimestre. L'accès aux soins anténatals et le recours aux examens complémentaires n'est pas un problème à la Réunion, contrairement aux pays en voie de développement. Il est donc primordial de s'assurer de la réalisation des sérologies anténatales d'IST lors de la consultation du 4^{ème} mois (par la sage-femme ou le gynécologue).

Hormis le dépistage tardif, l'**interprétation erronée** des sérologies maternelles (n=2) a été relevée dans notre étude comme une autre défaillance ayant favorisée la survenue de syphilis congénitale. Il est indispensable que les acteurs de santé en périnatalogie restent vigilants sur la résurgence de la syphilis et sachent interpréter les différents profils sérologiques de cette maladie trop longtemps « oubliée ».

Dans notre étude, 17 issues (**45%**) de grossesses ont été **défavorables** : deux MFIU (5%), 7 RCIU (18%), 11 prématurés (28%) et 7 enfants infectés symptomatiques (18%), confirmant le caractère non anodin de la découverte d'une syphilis maternelle.

Une méta-analyse récente de l'OMS de 2013 estime qu'une syphilis maternelle non traitée entraîne 21% de MFIU, 9.3% de décès néonataux, 5.8% de RCIU et de prématurité et 15% infections néonatales symptomatique [22]. Ces chiffres sont difficilement comparables aux nôtres devant la petite taille de notre cohorte.

Dans notre cohorte, les **doses** utilisées de Benzathine pénicilline G (BPG) ont été variables (de une à trois doses) d'une femme à une autre alors qu'elles présentaient parfois les mêmes stades de la maladie. Au total 28 femmes (**74%**) n'ont **pas été traitées selon les recommandations** CDC en fonction du stade présumé de leur maladie. La plupart des femmes avaient une syphilis latente de datation indéterminée et auraient donc dû avoir trois doses de BPG. Cela traduit la mauvaise connaissance des recommandations par les praticiens face à cette maladie réémergente et probablement leurs difficultés dans l'interprétation du profil sérologique et donc du traitement qui en découle. Néanmoins, certains auteurs ont démontré qu'une dose unique de BPG réalisée avant 24 SA était efficace pour prévenir la survenue d'une issue défavorable de la grossesse [38].

Même si les recommandations européennes et américaines préconisent une seule dose de BPG en cas de syphilis précoce, plusieurs auteurs tentent à démontrer qu'une **seconde dose de BPG** en cas de syphilis précoce pendant la grossesse permettrait une réduction de la mortalité néonatale [33]. Dans une revue Cochrane ayant évalué 29 études concernant le traitement de la syphilis maternelle, aucune d'entre elles ne répondait aux critères de pré-inclusion et aucune étude randomisée n'était disponible afin de comparer la meilleure stratégie thérapeutique [35]. Les nouvelles **recommandations anglaises** 2015, préconisent, en cas de syphilis précoce pendant la grossesse, une dose de BPG si le diagnostic est fait au premier et deuxième trimestre et **deux doses de BPG s'il est fait au troisième trimestre** [36]. L'OMS recommande toujours une seule dose de BPG en cas de syphilis précoce (primaire, secondaire ou latente de moins de deux ans) et trois doses en cas de syphilis tardive. Ces **questions autour de la posologie de BPG** pour le traitement maternel restent donc encore largement débattues [32, 34].

Le **suivi** des titres de VDRL en post thérapeutique était **hétérogène** : certaines ont eu des contrôles mensuels alors que d'autres n'ont eu qu'un contrôle avant l'accouchement mais des 22 sur 35 femmes traitées éligibles au suivi, 21 (**95%**) ont eu un **suivi** post-thérapeutique par VDRL. Selon les recommandations du CDC, un contrôle du VDRL doit se faire après traitement vers 28-32 SA, à l'accouchement puis en post partum, et chez les femmes qui sont à risque de réinfection ou habitant dans un pays à forte prévalence, un suivi **mensuel** par dosage de VDRL peut être mis en place [29]. Selon le CNR, un suivi mensuel par dosage du VDRL est recommandé pour toutes les femmes enceintes traitées jusqu'à l'accouchement puis à 3, 6, 9 et 12 mois [20].

Au total, les **facteurs de risques** d'une issue défavorable retrouvés dans notre étude ont été : un défaut de **dépistage**, un dépistage tardif ou encore une mauvaise interprétation sérologique, un **traitement** maternel tardif et souvent inadéquat en terme de posologie. Ces facteurs de risques sont retrouvés dans de nombreuses études évaluant la prise de la syphilis gestationnelle [34, 67, 69].

Les lacunes observées dans notre cohorte concernant la prise en charge des femmes enceintes doivent être considérées comme **révélatrices d'un problème de la qualité du système de prise en charge** prénatale avec des actions correctrices à envisager.

Dans notre étude, nous avons pu classer **7** enfants en scénario **CDC 1** (18%), **20** enfants en scénario **CDC 2** (51%), **5** enfants en scénario **CDC 3** (13%) et **un** enfant en scénario **CDC 4** (2.5%) et 6 enfants inclassables (15%).

Ces chiffres sont peu comparables aux chiffres de la littérature devant la petite taille de notre cohorte. Dans une étude italienne récente évaluant la prise en charge de 133 enfants nés de mères ayant une sérologie syphilitique positive (de 2000 à 2007), 6 cas de syphilis congénitale hautement probable (4.5%), 4 cas de syphilis congénitale probable (3%) et 123 cas de syphilis congénitale peu probable (92.5%) ont été répertoriés. Dans notre étude, sept enfants (18%) ont été classés en scénario **CDC 1** (syphilis congénitale hautement probable). Tous avaient des **signes cliniques** caractéristiques de syphilis congénitale. Une étude américaine récente de 2011 a répertorié seulement un enfant symptomatique sur les 21 enfants présentant une sérologie néonatale de syphilis congénitale (VDRL quatre fois supérieur au VDRL maternel) [78]. Il est difficile d'interpréter les véritables **chiffres** de syphilis congénitale dans la littérature. Dans une étude américaine de 2006, les auteurs ont montré que la majorité des cas de syphilis congénitale sont basés sur des données incomplètes sur le traitement ou sur le suivi sérologique de la syphilis maternelle. De nombreux cas de syphilis congénitale auraient donc été surestimés [79].

Selon Hollier et al, la survenue de **signes échographiques** pendant la période anténatale est retrouvée essentiellement au troisième trimestre lorsque l'infection fœtale est avancée, avec une issue de grossesse défavorable quasi-inéluctable [80]. Nos observations le démontrent avec un cas de MFIU à 31 SA et trois grands prématurés (< 33 SA) avec des enfants qui présentaient tous une symptomatologie bruyante sur le plan clinique, biologique et radiologique après la naissance.

Selon Lewis, près de 60% des enfants présentant une syphilis congénitale sont **asymptomatiques** à la naissance avec deux tiers d'entre qui vont développer des symptômes entre 3 et 6 mois de vie [81]. Cette présentation piégeuse est illustrée par un de nos cas où un nourrisson, qui était totalement

asymptomatique à la naissance, a été réadmis pour une symptomatologie bruyante de syphilis précoce à trois mois de vie.

Tout nouveau-né issu d'une mère présentant une sérologie syphilitique positive pendant sa grossesse doit bénéficier d'une **sérologie** en période néonatale [29]. Dans notre étude sept nouveau-nés (**18%**) n'ont **pas eu de sérologie de dépistage** néonatale, témoignant d'un défaut de prise en charge néonatale. Quatre des six nouveau-nés classés en scénario CDC 1 (SC hautement probable) avaient un titre de **VDRL néonatal quatre fois supérieur** à celui de sa mère au moment de l'accouchement. Selon Herremans et al, ce rapport sérologique a une faible sensibilité (4 à 13%) mais une grande spécificité (90%) [82].

Compte tenu que les enfants exposés sont souvent **asymptomatiques** à la naissance (84% dans notre cohorte), mais que 60% d'entre eux pourraient être véritablement infectés, le recours aux **examens complémentaires** (ponction lombaire et radiographies osseuses) est indispensable chez les enfants à risque non négligeable de syphilis congénitale [83]. Cependant dans notre cohorte, **58 %** des enfants n'ont **pas bénéficié d'une évaluation** complémentaire adéquate. Ce manquement à la réalisation des radiographies osseuses et de la ponction lombaire est retrouvé dans la littérature [69, 84].

Si la majorité des signes cliniques potentiels de la syphilis congénitale sont peu spécifiques, certaines **anomalies radiologiques** comme les bandes claires métaphysaires ou le signe de Wimberger sont pathognomoniques de l'infection [85]. Dans notre cohorte, tous les enfants à infection hautement probables (CDC 1) présentaient des anomalies radiologiques. A contrario, les radiographies de douze enfants asymptomatiques étaient sans particularité, mais ont été réalisées comme recommandé que dans 20 % des cas. De rares études font part de 20% d'anomalies radiologiques chez les enfants asymptomatiques [86]. Cependant, la lecture des clichés requièrent une certaine expertise, les anomalies étant parfois subtiles.

Dans notre étude, la **ponction lombaire** n'a pas été réalisée comme recommandé, chez deux enfants classés en scénario CDC 1 et chez 13 enfants classés en CDC 2. Les praticiens sont réticents à faire cet examen car :

- il est invasif avec parfois un risque de contamination ou de ponction « blanche », que l'interprétation néonatale est difficile,
- que la sensibilité est faible (VDRL positif chez seulement 53% chez les enfants symptomatiques) et,
- qu'un enfant ayant une atteinte neurologique, a souvent d'autres symptômes cliniques, biologiques et radiographiques et va donc bénéficier d'un traitement intraveineux par pénicilline G pendant au moins 10 jours qui a fait sa preuve au niveau cérébrale [87].

Cet examen reste cependant indispensable car la durée de traitement, pour certains auteurs, est de 14 jours en cas d'atteinte méningée et que dans de rares cas, une atteinte neurologique est présente chez les enfants asymptomatiques [88]. La pratique de la ponction lombaire dans l'évaluation des enfants éligibles reste donc débattue. Si elle est non réalisée, il est impératif que les autres examens complémentaires le soient avec un suivi adéquat de l'enfant.

Dans notre étude, les **examens complémentaires** ont été réalisés d'autant plus que les enfants étaient à risque (66% pour les enfants classés en CDC 1 versus 32 % pour les enfants classés en CDC 2). Des évaluations par excès ont été réalisées : sont-elles dues à une méconnaissance des profils sérologiques néonataux ou à la crainte de passer à côté d'un enfant asymptomatique infecté ?

Le taux non négligeable de **l'évaluation inadéquate** des nouveau-nés dans notre cohorte (**58%**) incite à développer *in situ* des moyens plus fiables et rapides pour améliorer le diagnostic chez un enfant infecté. La recherche de façon systématique d'Ig M par des techniques comme l'ELISA, l'EIA ou le FTA abs pourraient aider les praticiens à prendre de meilleures décisions. Dans notre étude 50% des enfants ont eu une recherche d'Ig M à la naissance en complément de la sérologie classique VDRL-TPHA, mais ces prélèvements sont envoyés en métropole, avec des résultats disponibles pas avant une dizaine de jour, ne permettant pas au pédiatre de maternité de prendre une décision thérapeutique basé sur cet examen avant la sortie de l'enfant de la maternité.

Notre étude a montré que seulement **55%** des enfants avaient eu un **traitement adéquat** (83% des enfants classés en CDC 1, 42% des enfants classés en CDC 2 et 60% des enfants classés en CDC 3). Le taux de traitement adapté était d'autant plus élevé que l'enfant était à risque. Dans l'étude italienne de 2008, 100% des enfants infectés ont eu un traitement adéquat par de la pénicilline G intraveineuse pendant 14 jours et 100% des enfants classés en syphilis probable ont eu un traitement intramusculaire de Benzathine pénicilline G (BPG) [69]. La prise en charge thérapeutique **insuffisante** du nouveau-né à risque de syphilis congénitale à la maternité démontre une certaine **méconnaissance des recommandations** de la part des praticiens qui peuvent être **grave de conséquence**. Inversement, comme il est contraire à l'éthique de ne pas traiter un enfant à risque de syphilis congénitale, même en cas de diagnostic non établi de manière certaine, certains praticiens ont pu traiter des enfants par **excès**.

Pour les enfants ayant un risque possible de syphilis congénitale (**CDC 2**), selon les recommandations du CDC, il est possible de les traiter soit par une dose intramusculaire de BPG, soit par un traitement intraveineux de pénicilline G pendant 10 jours [29]. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'échec de traitement pour ceux traités seulement par une dose de BPG. En effet **l'efficacité**, selon Radcliffe et al. et Paryani et al., **d'une seule dose de BPG** intramusculaire a été

démontrée chez les enfants asymptomatiques nés de mères ayant eu un traitement inadéquat [89, 90]. Ce traitement permet de favoriser le lien mère-enfant, le confort du nouveau-né et de diminuer les coûts d'hospitalisation. Il doit être envisagé si le suivi post thérapeutique est certain et avec une évaluation néonatale complète [29].

Pour les enfants ayant un risque peu probable de syphilis congénitale (**CDC 3**), selon les recommandations du CDC, il est possible de les traiter (par une dose intramusculaire de BPG) ou non [29]. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'échec thérapeutique pour les enfants non traités. Cette **abstention thérapeutique** peut être mise en place si le **suivi** de l'enfant est certain [29].

Sur les 21 enfants éligibles au **suivi** (VDRL néonatal positif), 16 (**76%**) ont été suivis jusqu'à négativation de leur VDRL. Le taux de suivi infantile de notre étude nous semble acceptable soulignant que les mères sont sensibilisées en maternité sur le risque de syphilis congénitale. Cette adhésion permettrait d'envisager des schémas thérapeutiques moins agressifs chez les nouveau-nés (une injection de BPG IM en cas de scénario CDC2 ou abstention thérapeutique en cas de scénario CDC3) avec une diminution de la durée d'hospitalisation. Classiquement, lors du suivi des enfants la séroréversion du TPHA est plus lente, mais comme elle ne présente aucun intérêt, nous ne l'avons pas étudié dans notre cohorte.

Aucun échec de traitement infantile a été mis en évidence chez les enfants ayant eu un suivi complet. Cela conforte la pertinence d'une stratégie thérapeutique plus ou moins agressive en fonction de l'évaluation néonatale du risque de syphilis congénitale comme le recommande le CDC.

V. Conclusion

Cet « audit » réalisé sur la prise en charge de la syphilis chez la femme enceinte et chez leurs enfants dans un centre hospitalier universitaire à La Réunion a révélé des **défaillances** à plusieurs niveaux : dépistage pendant la grossesse, traitement et suivi des syphilis maternelles, et évaluation et traitement des enfants.

Notre étude a également retrouvé quelques facteurs de risque de syphilis congénitale reconnus dans la littérature avec une issue de grossesse défavorable loin d'être négligeable. **L'absence d'un profil spécifique** de la femme enceinte à risque à La Réunion doit nous inciter à **plus de vigilance**. La syphilis étant une IST sentinelle, reste un reflet des comportements sexuels de la population.

Si techniquement, la syphilis congénitale est évitable par une intervention efficace pendant la période anténatale, le **dépistage tardif** et un **traitement maternel inadapté** ont été les principaux facteurs défaillants qui ont favorisé la survenue d'une syphilis congénitale.

De même, des lacunes dans **l'évaluation** et le **traitement** des enfants ont été mises en évidence. L'adhésion aux recommandations de la part des praticiens était insuffisante, probablement par un **manque de connaissance** et de prise en charge coordonnée de cette maladie qui est une réalité réémergente.

Il est important de renforcer les **mesures préventives** contre cette maladie facilement curable en sensibilisant la population, les réseaux, les associations et les professionnels de santé (médecins traitants, médecins de la PMI, gynécologues hospitaliers et libéraux, sages-femmes, pédiatres libéraux et hospitaliers) en améliorant leur collaboration. Il faut renforcer les **systèmes de surveillance** comme le réseau **RésIST** et les **CIDDIST** en mettant en place des indicateurs de suivi de la cette maladie qui n'est plus à déclaration obligatoire.

La syphilis congénitale doit être considérée comme révélatrice d'un problème de la **qualité** du système de prise en charge périnatale. L'amélioration dans la continuité et la qualité de la prise en charge de la syphilis materno-infantile passe par une meilleure **sensibilisation** et **formation** des professionnels de santé avec l'éventuelle élaboration d'un **protocole loco-régional** en collaboration avec le réseau périnatal.

Les limitations de cette étude sont ses caractères monocentrique et rétrospectif qui ne permettent pas d'appréhender l'utilité future des résultats car le taux de syphilis maternelle et congénitale va évoluer dans les années qui viennent. La réduction du nombre de cas observés ces dernières années est prometteuse témoignant d'un contrôle de la maladie, mais les acteurs de santé doivent rester

vigilants devant la possibilité d'une syphilis congénitale qui reste à **90% évitable par une prise en charge optimale pendant la période prénatale.**

Annexes

Annexe 1 : Tableau IV : Recommandations thérapeutiques en cas de syphilis précoce, syphilis tardive et de neurosyphilis en fonction du pays. [27, 29, 36]

Stades	Recommandations Européennes IUSTI 2014 [27]	Recommandations Anglaises UK Guidelines 2015 [36]	Recommandations Américaines CDC 2015 [29]
<p>Syphilis PRECOCE :</p> <p>-Primaire</p> <p>-Secondaire</p> <p>-Latente précoce</p>	<p>BPG monodose (2.4 MUI) IM</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Doxycycline 200mg/j PO 14 jours ou Azithromycine 2g/j dose unique PO ou Désensibilisation à la pénicilline</p>	<p>BPG monodose (2.4 MUI) IM</p> <p><i>Alternatives :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Procaïne pénicilline G 600 000 UI IM/j 10 jours associée à un hypo-uricémiant Doxycycline 100mg/j PO 14 jours Ceftriaxone 500mg/j IM 10 jours Amoxicilline 500mg/j PO 14 jours, associée à un hypo-uricémiant Azithromycine 2g/j PO dose unique ou 500mg/j pendant 10 jours Erythromycine 500mg/j PO pendant 14 jours 	<p>BPG monodose (2.4 MUI) IM</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Doxycycline 200mg/j PO 14 jours ou Tétracycline 500mg/j PO 14 jours ou Ceftriaxone 1 à 2 g/j IV ou IM 10 à 14 jours ou Désensibilisation à la pénicilline</p> <p>Seconde ligne (discutée) Azithromycine 2g/j dose unique po</p>
<p>Syphilis TARDIVE :</p> <p>-Latente tardive ou de datation indéterminée</p> <p>-Tertiaire</p>	<p>BPG 3 doses (de 2.4 MUI) IM à une semaine d'intervalle</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Doxycycline 200mg/j PO 21 à 28 jours ou Désensibilisation à la pénicilline</p>	<p>BPG 3 doses (de 2.4 MUI) IM à une semaine d'intervalle</p> <p><i>Alternatives :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Procaïne pénicilline G 600 000 UI/j IM 14 jours, associée à un hypo-uricémiant Doxycycline 100mg/j PO 28 jours Amoxicilline 2g/j PO 28 jours, associée à un hypo-uricémiant 	<p>BPG 3 doses (de 2.4 MUI) IM à une semaine d'intervalle</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Doxycycline 200mg/j PO 28 jours ou Tétracycline 500mg/j PO 28 jours ou Désensibilisation à la pénicilline Ceftriaxone (discutée)</p>
<p>Neurosyphilis</p>	<p>Pénicilline G 18 à 24 MUI/j IV 10 à 14 jours</p> <p><i>Si impossible :</i> Procaïne pénicilline G 2.4 MUI/j IM pendant 10 à 14 jours associée à un hypo-uricémiant ou Ceftriaxone 1 à 2 g/j IV 10 à 14 jours ou Désensibilisation à la pénicilline</p>	<ol style="list-style-type: none"> Procaïne pénicilline 1. 8-2.4 MU/j IM 14 jours, associée à un hypo-uricémiant Pénicilline G 10.8–14.4g/j IV 14 jours <p><i>Alternatives :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Doxycycline 200 mg/j PO 28 jours Amoxicilline 2g/j PO 28 jours, associée à un hypo-uricémiant Ceftriaxone 2g/j IM ou IV 10 à 14 jours 	<p>Pénicilline G 18 à 24 MUI/j IV 10 à 14 jours</p> <p><i>Si impossible :</i> Procaïne pénicilline G 2.4 MUI/j IM 10 à 14 jours associée à un hypo-uricémiant ou Ceftriaxone 1 à 2 g/j IV 10 à 14 jours ou Désensibilisation à la pénicilline</p>

Annexe 2: Tableau V : Recommandations thérapeutiques en cas de syphilis pendant la grossesse et de syphilis congénitale en fonction du pays. [27, 29, 36]

Stades	Recommandations Européennes IUSTI 2014 [27]	Recommandations Anglaises UK guidelines 2015 [36]	Recommandations Américaines CDC 2006 [29]
Syphilis pendant la grossesse	<p>Le traitement doit être adapté au stade de la maladie (<i>cf. tableau IV</i>).</p> <p>Une seconde dose de Benzathine Pénicilline n'est pas recommandée en cas de syphilis précoce.</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Désensibilisation uniquement Les cyclines sont contre-indiquées</p>	<p>En cas de syphilis précoce :</p> <p>- BPG (2.4 MU) IM une dose au 1^{er} et 2^{ème} trimestre de grossesse</p> <p>- BPG 2.4 MU IM 2 doses à une semaine d'intervalle au 3^{ème} trimestre de grossesse (> 28SA)</p> <p>Alternatives :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Procaïne pénicilline G 600,000 UI IM 10 jours 2. Amoxicilline 500mg/j PO 14 jours, associée à un hypo-uricémiant 3. Ceftriaxone 500mg/j IM 10 jours 4. Erythromycine 500mg/j PO 14 jours ou Azithromycine 500mg/j PO 10 jours et évaluation et traitement des nouveau-nés à la naissance <p>En cas de syphilis tardive :</p> <p>Le traitement doit être adapté au stade de la maladie (<i>cf. tableau IV</i>).</p> <p>Les cyclines sont contre-indiquées</p>	<p>Le traitement doit être adapté au stade de la maladie (<i>cf. tableau IV</i>).</p> <p>Une seconde dose de Benzathine pénicilline peut être administrée en cas de syphilis précoce une semaine après la première.</p> <p><i>Si allergie à la pénicilline :</i> Désensibilisation uniquement Les cyclines sont contre-indiquées</p>
Syphilis congénitale	<p>Si PL anormale ou non faite : Pénicilline G 150 000 UI/j IV 10 à 14 jours</p> <p>Si PL normale : Benzathine pénicilline 50 000 UI/kg/dose IM dose unique <i>Deuxième ligne :</i> Procaïne pénicilline 50 000/kg/j IM 10 à 14 jours.</p>	<p>Traitement en fonction du risque de syphilis congénitale (SC) (<i>cf. annexe 4</i>) :</p> <p>Probable/Possible/Improbable</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pénicilline G 60–90mg/kg/j IV (30mg/kg/12h 7j puis /8h) 10 jours 2. Procaïne pénicilline 50,000UI/kg/j IM 10 jours 	<p>En fonction du risque de SC selon les scénarios CDC (<i>cf. annexe 2</i>) :</p> <p>CDC1 hautement probable : Pénicilline G IV ou Procaïne pénicilline IM pendant 10 jours et 14 jours</p> <p>CDC2 Possible : Pénicilline G IV ou Procaïne pénicilline IM pendant 10 jours ou BPG IM une dose</p> <p>CDC3 peu probable: BPG IM une dose.</p> <p>CDC 4 Improbable : pas de traitement</p>

Recommandations CDC 2006

Scénarios CDC

CDC 1 *Prouvée ou Hautement probable*

Critères

Symptômes liés à une syphilis congénitale

Ou un VDRL néonatal 4 fois supérieur au VDRL maternel à l'accouchement

Ou mise en évidence du *T.pallidum* au microscope à fond noir ou par immunofluorescence

Evaluation

Recommandée pour tous les enfants : analyse du LCR avec VDRL, NFS, bilan hépatique, radiographie des os longs et du thorax, imagerie cérébrale, fond d'œil, potentiels évoqués auditifs ou otoémissions acoustiques

Traitement

Pénicilline G 100 à 150 000 UI/ kg/ jour pendant 10 jours avec comme schéma thérapeutique 50 000 UI/kg/12h pendant 7 jours puis toutes les 8 heures et 14 jours si atteinte neurologique

Ou Procaine pénicilline 50 000UI/ kg/dose en simple dose IM pendant 10 jours et 14 jours si atteinte neurologique

CDC 2 *Possible*

Critères

Asymptomatique et VDRL néonatal inférieur ou égal à 4 fois celui de la mère à l'accouchement

Et un traitement maternel inadéquat

Evaluation

Si un traitement par Pénicilline G IV ou Procaine pénicilline IM pendant 10 jours est envisagé, il n'y a pas de nécessité d'évaluer l'enfant

Si un traitement par Benzathine pénicilline G monodose est envisagé, une évaluation avec une analyse du LCR avec VDRL, une NFS et radio des os longs sont recommandés

Traitement

Pénicilline G 100 à 150 000UI/kg/ jour pendant 10 jours avec comme schéma thérapeutique 50 000 UI/kg/12h pendant 7 jours puis toutes les 8 heures

Ou Procaine pénicilline 50 000UI/kg/dose en simple dose IM pendant 10 jours

Ou Benzathine pénicilline G 50 000Ui/kg/dose IM 1 dose

CDC 3 *Peu probable*

Critères

Asymptomatique et VDRL néonatal inférieur ou égal à 4 fois celui de la mère à l'accouchement

Et un traitement maternel adéquat

Evaluation non recommandée

Traitement Benzathine pénicilline G 50 000Ui/kg/dose IM 1 dose ou abstention thérapeutique si le suivi de l'enfant est certain.

CDC 4 *Improbable*

Critères

Asymptomatique et VDRL néonatal inférieur ou égal à 4 fois celui de la mère à l'accouchement

Et un traitement maternel adéquat avant la grossesse

Evaluation non recommandée

Traitement non recommandé

Annexe 4 : Tableau VII : Critères diagnostiques de syphilis congénitale et stratification du risque selon les recommandations anglaises de 2015 (UK guidelines) [36]

Critères absolus	Critères majeurs	Critères mineurs	Critères sérologiques
<i>T. pallidum</i> identifié par des techniques directes (PCR, MFN, IF)	Condylomes lata Ostéochondrites Périostites Rhinite hémorragique	Fissures des lèvres Rash cutané Atteinte des muqueuses HSM Lymphœdème généralisé Signes neurologiques Anémie hémolytique Hyperprotéïnorachie ou pléiocytose dans le LCR	A. RPR/VDRL ou TPPA/TPHA positifs B. Ig M positives C. RPR/VDRL ou TPPA/TPHA négatifs D. RPR/VDRL positif qui se négativent pas en 4 mois E. Ascension du RLR/VDRL sur 3 mois

Définition/ Risque de SC	Probable	Possible	Improbable
Un critère ou plus	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie D ou E - Un critère majeur et une sérologie A ou B - Deux critères mineurs ou plus et une sérologie A ou B - Un critère majeur et un critère mineur 	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie A ou B sans critère clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie C - Sérologie A ou B et un traitement adéquat maternel



Number and rates of syphilis reported cases, EU/EEA, 2008–2012

Country	2012				2011		2010		2009		2008	
	National data	Report type	Cases	Rate								
Austria	N	C	78	-	72	-	59	-	62	-	61	-
Belgium	N	C	776	-	746	-	704	-	699	-	586	-
Bulgaria	Y	A	309	4.2	314	4.3	397	5.3	420	5.6	419	5.6
Cyprus	Y	C	6	0.7	16	1.9	20	2.4	15	1.9	14	1.8
Czech Republic	Y	C	325	3.1	372	3.5	462	4.4	697	6.7	342	3.3
Denmark	Y	C	343	6.1	427	7.7	413	7.5	255	4.6	151	2.8
Estonia	Y	C	40	3	66	4.9	69	5.2	57	4.3	71	5.3
Finland	Y	C	203	3.8	176	3.3	200	3.7	194	3.6	211	4
France	N	C	857	-	782	-	657	-	540	-	570	-
Germany	Y	C	4 406	5.4	3 692	4.5	3 029	3.7	2 738	3.3	3 186	3.9
Greece	N	A	363	-	272	-	241	-	259	-	155	-
Hungary	N	A	621	-	565	-	504	-	489	-	549	-
Ireland	Y	C	99	2.2	148	3.2	115	2.6	106	2.4	119	2.7
Italy	Y	C	596	1	898	1.5	1 060	1.8	1 074	1.8	923	1.5
Latvia	Y	C	146	7.1	143	6.9	122	5.8	175	8.1	236	10.8
Lithuania	Y	C	227	7.6	273	8.9	345	11	326	10.2	326	10.1
Luxembourg	Y	C	19	3.6	28	5.5	13	2.6	13	2.6	12	2.5
Malta	Y	C	35	8.4	45	10.8	25	6	16	3.9	19	4.7
Netherlands	N	C	649	-	545	-	695	-	711	-	792	-
Poland	Y	A	961	2.5	941	2.4	914	2.4	1 255	3.3	929	2.4
Portugal	Y	C	267	2.5	159	1.5	179	1.7	150	1.4	98	0.9
Romania	Y	C	1 707	8.5	2 348	11.8	1 809	9	3 252	16.1	4 006	19.6
Slovakia	Y	C	407	7.5	416	7.7	328	6.1	301	5.6	228	4.2
Slovenia	Y	C	63	3.1	79	3.9	40	2	47	2.3	63	3.1
Spain	Y	A	3 638	7.8	3 522	7.5	3 187	6.9	2 496	5.4	2 545	5.6
Sweden	Y	C	197	2.1	206	2.2	198	2.1	182	2	165	1.8
United Kingdom	Y	A	3 316	5.3	3 252	5.2	2 930	4.7	3 192	5.2	3 309	5.4
EU Total	-	-	20 654	4.6	20 503	4.6	18 715	4.2	19 721	4.5	20 085	4.6
Iceland	Y	C	5	1.6	2	0.6	5	1.6	0	0	2	0.6
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	Y	C	110	2.2	130	2.6	118	2.4	76	1.6	56	1.2
EU/ EEA Total	-	-	20 769	4.5	20 635	4.6	18 838	4.2	19 797	4.5	20 143	4.6

Source: Country reports; Y: Yes; N: No; A: Aggregated data report; C: Case-based data report; -: No report; U: Unspecified.
 Note: Rates are calculated only for countries with comprehensive surveillance. Data is presented by 'date of diagnosis', and if not available by 'date used for statistics'. Case numbers might differ from those reported in national bulletins due to different date variables.

Source: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 –STIs including HIV and blood-borne viruses. 2014

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015.

Références

1. Jeanselme. L'histoire de la syphilis. Edition G Doin. 1931. [en ligne].<http://Gallica.bnf.fr>
2. SYPHILIS : Etymologie de SYPHILIS. [en ligne].<http://cnrtl.fr/etymologie/syphilis>
3. Fournier.A. Girolamo Fracastoro, La syphilis (1530) - Le mal français (extrait du livre De contagionibus, 1546), A. Delahaye (Paris), 1869. [en ligne].<http://bibliotheques.mnhn.fr>
4. Mateus.C. Santé : la syphilis revient. Le Parisien. fev 2016
5. Milot.J. La syphilis congénitale à l'hôpital Sainte Justine au siècle dernier. Le médecin du Québec. mai 2008; 43(3): 87-89
6. Androustos.G, Vladimirov.L. Le fondateur de la syphiligraphie Alfred Fournier (1832—1914) et sa lutte contre la syphilis. Andrologie. march 2007; 17(1): 80-87.
7. Fournier.A. À propos de la prophylaxie et du traitement de l'hérédosyphilis, quatre fautes à ne pas commettre, C. Delagrave (Paris), 1910. [en ligne].<http://Gallica.bnf.fr>
8. Corbin.A. L'hérédosyphilis ou l'impossible rédemption. Contribution à l'histoire de l'hérédité morbide. Romantisme. 1981: 131-150
9. Syphilis et autres tréponématoses .EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales.24e ed. 2014 : 335-9
10. Syphilis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington and Klein's. 8^e ed. 2016
11. Les spirochètes. [en ligne].<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio.html>
12. Treponema. Cours de Bactériologie. [en ligne]. <http://anne.decoستر.free.fr/bindex.html>
13. Dupin N, Farhi D, Syphilis. Presse Médicale. avril 2013; 42(4): 446-53.
14. Maladies sexuellement transmissibles : syphilis primaire et secondaire. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2012; 139: 62-68
15. Les tréponématoses endémiques : pian, bejel. Médecine tropicale. 2013. [en ligne] :http://medecinetroperale.free.fr/cours/treponematose_endemique.pdf
16. Deuxième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. Organisation mondiale de la santé.2014 : 45-48
17. Lynn.W, Lightman.S. Syphilis and HIV: dangerous combinaison. The Lancet infectious diseases. july 2004; 4: 456-466
18. Karp.G. Syphilis and HIV co-infection. European Journal of internal medicine. january 2009; 20: 9-13.
19. Farhi.D, Dupin.N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controverses. Clin Dermatol 2010; 28 : 539-45

20. Charlier C, Benhaddou N, Dupin N. Syphilis et grossesse. *Presse Medicale*. juin 2015. 44(6P1): 631-38.
21. Walker G, Walker D. Congenital syphilis: A continuing but neglected problem. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; (12): 198-206.
22. Gomez G, Kamb L, Newman L, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 217–226
23. Rodriguez-Cerdeira C, Silami-Lopes V-G. Congenital Syphilis in the 21st century. *Actas Dermo-Sifiliograficas*.2012; (1003): 679-693
24. Timsit.J. Syphilis 2011. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques. Section MST/SIDA de la Société Française de dermatologie [en ligne]
25. Gayet-Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S et al. Use of *Treponema pallidum* PCR in Testing of Ulcers for Diagnosis of Primary Syphilis. *Emerging Infectious Diseases*. CDC. Jan 2015; 21(1): 127-129
26. Recommandations en santé publique. Evaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. Haute Autorité de santé. mai 2007
27. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. IUSTI: 2014 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*.2014: 1-13
28. Janier M. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. Section MST/SIDA de la Société française de Dermatologie. Fév 2016; 33-49
29. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. CDC. Aug 2006; 55(RR-11):\$22-32
30. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Prise en charge et traitement des infections spécifiques. La syphilis. Ottawa, ON, ASPC .2010. [en ligne]. <http://www.santepublique.gc.ca>
31. Gust DA, Levine WC, St Louis Me, et al. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics* 2002 ; 109(5): E79
32. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(2): e56713
33. Myer L, Karim SSA, Lombard C, Wilkinson D. Treatment of maternal syphilis in rural South Africa: effect of multiple doses of benzathine penicillin on pregnancy loss. *Trop Med Int Health* 2004; 9(11): 1216-21

34. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsay PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2010;35: S200–S209.
35. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3, Art No: CD001143.
36. Kingston M, French P, Higgins S et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *International Journal of STD & AIDS* 0(0) 1–26
37. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, et al. Safety of bezathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8(2) e56463
38. Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis* 2002; 186(7): 948-57
39. Clement.ME, Okeke.NL, Hicks.CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(18): 1905-17
40. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 1): 375-80
41. Commission decision of 28 April 2008 amending decision laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under decision of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*. Juin 2008
42. Gerbase AC, et al. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect.* 1998 Jun; 74 Suppl 1: S12-6
43. Newman L, Rowley L, Vander Hoorn S et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS ONE*. dec 2015
44. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis. Departement of Reproductive Health and research, World Health Organization. 2012
45. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy of actin. Geneva : Departement of Reproductive Health and research, World Health Organization.2007
46. D Klausner J. Syphilis congénitale : un silence lourd de conséquences pour les nouveaux nés. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*.2013; 91: 158-158 A
47. Madagascar, 2003-2004, Enquête Démographique et de Santé. Rapport de Santé. Institut National de la Statistique (INSTAT).mars 2005 : 12-13
48. Syphilis statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease. [en ligne].[http:// www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm](http://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm)
49. Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2008. ASPC. [en ligne].<http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/report/sti-its2008>

50. Surveillance report, Sexually transmitted infections in Europe 2013. ECDC, sept 2015: 25-35
51. Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau A-L, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. InVS, BEH n°3. janvier 2004; (3): 9-12
52. Alerte syphilis. Recrudescence de la syphilis. Dossier de presse. Inpes/InVS. Nov 2002
53. Bouyssou A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I, Vernay-Vaisse, Basselier B, Spenatto N, Dhotte P, Castano F, Semaille C, Gallay A. La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009. InVS, BEH 26-27-28. juillet 2011; (26-27-28): 295-298
54. Pérel C, Gallay A, Goulet V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007). InVS, BEH 26-27-28. juillet 2011; (26-27-28): 298-300
55. Nicolay N, Gallay A, Bouyssou M, Nicolau J, Semaille C. Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ? InVS BEH n°14-15, avril 2008.
56. Richaud Eyraud E. et al. Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011. BEH 2015; (15-16): 254-263
57. Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Filleul L. Recrudescence de la syphilis à La Réunion : résultats d'une enquête rétrospective 2004-2008. CIRE OCEAN INDIEN BVS n°6. juillet 2010; (6): 2-7
58. Ramiandrisoa J, Aubert L, Gallay A, Bianchi A, Bouyssou A, Ollier V, Alessandri JL, Robillard PY, Bertsch M, Goulet V, D'Ortenzio. Investigation épidémiologique autour des cas de syphilis récente et congénitale à La Réunion, 2004-2009. CIRE OCEAN INDIEN BVS n°6. juillet 2010; (6): 7-9
59. Raminadrisoa J, Aubert L, Alessandri JL, Robillard PY, Bertsch M, Gallay A, Goulet V, D'Ortenzio E. La syphilis congénitale à La Réunion, 2004-2009. CIRE OCEAN INDIEN BVS n°6, juillet 2010; (6): 10-12
60. Situation du VIH, SIDA et des IST, à La Réunion et à Mayotte. CIRE OCEAN INDIEN BVS n°29, 2015
61. Renago, Renachla, RésIST. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST). InVS. Dec 2011: 1-6
62. Pagès F, Marguerite N, Filleul L. Description des données du réseau de surveillances des IST (RésIST) à La Réunion, 2007-2013 et comparaison des données 2012 aux données des laboratoires hospitaliers. CIRE OCEAN INDIEN, 2015.
63. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC. Dec 2010; 59(RR-12): 26-36
64. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC. jun 2015; 64(3): 34-48

65. Fiche pratique de l'ANSM destinée aux Professionnels de Santé : Sigmacillina
1 200 000/2.5mL. nov 2015. [en ligne] rs-151116-Sigmacillina_Fiche-Professionnelle-1.pdf
66. AUDIPOG : Estimation de la croissance néonatale et postnatale. [en ligne]
http://www.audipog.net/module_ligne.php
67. Cross A, Luck S, Patey R et al. Syphilis in London circa 2004: new challenges from an old disease. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1045-1046
68. Sothinathan U, Hannam S, Fowler A, Zuckerman M, Reeves I, and Tenant-Flowers M. Detection and follow up of infants at risk of congenital syphilis. *Arch Dis Child*. 2006 Jul; 91(7): 620.
69. Marangoni A, Moroni A, Tridapalli E et al. Antenatal syphilis in pregnant women and follow-up of their infants in northern Italy. *Journal Compilation. European Society of clinical microbiology and infectious Diseases*. 2008; 14: 1065-1086
70. 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
71. 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
72. Shiber L, MD, Todia WJ et al. Cost and clinical utility of repeated syphilis screening in the third trimester in a high-risk population. *AJOG*. march 2014; 210 (3): 267.e1–267.e5
73. Leung-Chen, Pancy MPA, RN, CIC. Syphilis Makes Another Comeback. *American Journal of Nursing*. feb 2008; 108 (2): 28–31
74. Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD AIDS*. 2006 Apr; 17(4): 221-7
75. Hercogova J, Vanousova D. Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther*. 2008 May-Jun; 21(3): 205-9
76. Simms I, Ward H. Congenital syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 2006 Feb; 82(1): 1
77. Kiss H, Widhalm A, Geusau A, et al. Universal antenatal screening for syphilis: is it still justified economically? A 10-year retrospective analysis. *Eur J Obs Gyn Repro Biol* 2004; 112: 24-28.
78. Sia VM1, Romero C, Sia DC, Pou J, Rajegowda BK. Epidemiology of congenital syphilis in a South Bronx population: a follow-up study. *J Perinat Med*. 2011 Jan; 39(1): 71-5
79. Li Y and Gonik B. Is Congenital Syphilis Really Congenital Syphilis? *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* .2006, Article ID 81629 : 1-4

80. Hollier LM1, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol.* 2001 Jun; 97(6): 947-53
81. Lewis LL. Congenital syphilis: serologic diagnosis in the young infant. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 31-39
82. Herremans T1, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 May; 29(5): 495-501
83. Glaser JH. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for congenital syphilis. *Journal of Pediatrics* 1996; 129: 488-90
84. Zenker, Paul N, Berman, Stuart. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatric Infectious Disease Journal.* July 1991; 10(7): 516-522
85. Moyer VA, Schneider V, Yetman R, Garcia-Prats J, Parks D, Cooper T. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 1998; 152: 353-7
86. Brion LP, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Glaser J. Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 1991; 88: 1037-40.
87. Tagarro A, García-Alix A, Alarcón A, Hernanz A, Quero J. Congenital syphilis: beta2-microglobulin in cerebrospinal fluid and diagnosis of neurosyphilis in an affected newborn. *J Perinat Med* 2005 ; 33(1): 79-82
88. Ian C, Michelow, M.B., B.Ch, et al. Central Nervous System Infection in Congenital Syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-1798
89. Radcliffe M, Meyer M, Roditi D, Malan A. Single-dose benzathine penicillin in infants at risk of congenital syphilis-results of a randomised study. *S Afr Med J.* 1997 Jan; 87(1): 62-5.
90. Paryani SG1, Vaughn AJ, Crosby M, Lawrence S. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr.* 1994 Sep; 125(3): 471-5.
91. Michalesco F. Démographie - Un taux de fécondité toujours élevé qui ne baisse plus. *INSEE.* 2009

Résumé

Titre : Evaluation de la prise en charge maternelle et infantile en cas de risque de syphilis congénitale à La Réunion. Etude rétrospective de 2008 à 2014 au CHU Félix Guyon (CHFG), Saint-Denis de La Réunion

Introduction : Depuis le début des années 2000, une recrudescence des cas de syphilis dans les pays industrialisés, notamment en France et dans ses DOM-TOM a été observée. Depuis 2008, des cas de syphilis congénitale ont été décrits à La Réunion. L'objectif de notre étude était d'évaluer la prise en charge maternelle et infantile en cas de risque de syphilis congénitale.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique du 01/01/2008 au 31/12/2014 au CHFG. Ont été incluses toutes les femmes ayant accouché au CHFG présentant un VDRL et un TPHA positifs pendant leurs grossesses. La prise en charge maternelle et infantile a été évaluée selon les critères américains du Centers for Diseases Control en vigueur.

Résultats : Trente-huit grossesses à risque (35 femmes et 39 fœtus) ont été incluses sur 7 ans (séroprévalence de 0.23%). Le profil socio-démographique à risque des femmes était difficile à déterminer, 68% (n=26) ont été dépistées avant 16 SA et seulement 26% (n=10) ont reçu un traitement adéquat pendant leur grossesse (92% de formes latentes). Une issue défavorable de grossesses a été relevé dans 45% des cas : deux décès *in utero* (5%), 7 hypotrophies (18%), 11 prématurés (28%) et 7 enfants infectés symptomatiques (18%) dont 4 qui présentaient des signes échographiques anténatals. Sept nouveau-nés (19%) n'ont pas eu dépistage sérologique néonatal et 33 enfants ont pu être classés selon les quatre scénarios CDC: 7 CDC 1, 20 CDC 2, 5 CDC 3 et un CDC 4. Chez les enfants, une évaluation complémentaire adéquate et un traitement approprié ont été relevés dans respectivement 42% (n=13) et 55% (n=17) des cas. Le taux de suivi chez les enfants éligibles était de 76% (n=16) et aucun échec de traitement infantile n'a été noté.

Discussion : Notre étude a mise en évidence une défaillance à plusieurs niveaux dans le dépistage et le traitement de la syphilis maternelle et dans la prise en charge des enfants à risque de syphilis congénitale. La gravité potentielle de la syphilis congénitale doit inciter à une meilleure sensibilisation, formation et collaboration chez les acteurs de santé en médecine périnatale.

Mots clés : syphilis congénitale, *Treponema pallidum*, grossesse, prise en charge anténatale, transmission fœto-maternelle

Abstract

Title: Evaluation of the maternal-foetal management and follow-up of infants at risk for congenital syphilis at the CHU Félix Guyon hospital, Saint-Denis, La Réunion Island (2008-2014).

Introduction: Syphilis has been reported on the rise since the 1990s in many developed countries, including France and its overseas departments like La Réunion. Congenital syphilis has been reported in the island as from 2008. The objective of our study was to evaluate the maternal-fetal management and follow-up of infants at risk for congenital syphilis.

Material and methods: Between 01/01/2008 and 31/12/2014, all pregnant mothers delivering at the Félix Guyon University Hospital with a positive serology for syphilis were included (positive VDRL and TPHA). Maternal-neonatal management was evaluated according to the prevailing Centers of Disease and Control and Prevention (CDC) guidelines.

Results: Thirty-eight at-risk pregnancies were identified (35 women, 39 fetuses) during the 7-year period (seroprevalence, 0.23%). Socio-demographic maternal risk factors were difficult to determine, 68% (n=26) of women were screened before 16 WG, and only 26% (n=10) had appropriate treatment during pregnancy (92% latent syphilis). Adverse outcomes were noted in 45% of pregnancies: two fetal losses (5%), 7 small for gestational age (18%), 11 premature births (28%), and 7 infected symptomatic infants (18%) in whom four has prenatal findings. Neonatal serology was not performed in seven live-born neonates (19%) and 33 infants were classified according to the four CDC scenarios: 7 CDC 1, 20 CDC 2, 5 CDC 3, and one CDC 4. In the infants, adequate complementary evaluation and appropriate treatment were noted in 42% (n=13) and 55% (n=17) of cases, respectively. Rate of follow-up in eligible infants was 76% (n=16) and no infant treatment failure was observed.

Discussion: Our study revealed gaps at different levels in the screening and treatment of maternal syphilis and management of infants at-risk for congenital syphilis. A better sensitisation, training and collaboration among perinatal caregivers are warranted given the potential seriousness of congenital syphilis.

Keywords: congenital syphilis, *Treponema pallidum*, pregnancy, antenatal care, mother-to-child transmission

