



HAL
open science

Étude descriptive rétrospective des cas de syphilis diagnostiqués au Centre Hospitalier de Périgueux entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014

Virginie Barres

► **To cite this version:**

Virginie Barres. Étude descriptive rétrospective des cas de syphilis diagnostiqués au Centre Hospitalier de Périgueux entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01535169

HAL Id: dumas-01535169

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01535169>

Submitted on 8 Jun 2017

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

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

Université Bordeaux 2 - Victor Segalen

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 68

**Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine Générale**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 mai 2017

Par Virginie BARRES

Née le 23 Juin 1986 à Ajaccio

**Etude descriptive rétrospective des cas de syphilis diagnostiqués
au Centre Hospitalier de Périgueux entre le 3 avril 2001
et le 31 décembre 2014**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nicolas ROUANES

Rapporteur

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

JURY

M. le Professeur Didier NEAU	Président
M. le Professeur Charles CAZANAVE	Juge
M. le Professeur William DURIEUX	Juge
M ^{me} le Docteur Isabelle LE HEN	Juge
M. le Docteur François FERRER	Juge
M. le Docteur Nicolas ROUANES	Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Praticien Hospitalo-Universitaire du service de Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU de Bordeaux,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,

Praticien Hospitalo-Universitaire du service de Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU de Bordeaux,

Merci pour votre disponibilité et votre aide à la réalisation de ce travail en ayant accepté d'être le rapporteur de cette thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur William DURIEUX,

Professeur des Universités,

Directeur adjoint du DES de Médecine Générale,

Merci de vous être rendu disponible pour faire partie de mon jury et juger mon travail.

Veuillez recevoir mes plus respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur François FERRER,

Médecin Généraliste,

Le partage de votre expérience en médecine et dans la relation aux patients ont été des éléments clés de ma formation. Vous m'avez fait confiance pour mes premiers pas de médecin généraliste remplaçante, c'est dans votre cabinet que j'ai découvert et apprécié la médecine libérale. Je viens avec toujours autant de plaisir effectuer des remplacements à Saint-Astier. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, pour votre disponibilité et pour votre gentillesse.

A Madame le Docteur Isabelle Le HEN,

Médecin – coordination du CeGIDD de Bordeaux,

Merci d’avoir accepté de juger ce travail. Vos compétences et votre expertise donneront à l’évaluation de ce travail toute sa portée.

Veillez recevoir mes plus respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Nicolas ROUANES,

Praticien Hospitalier du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Périgueux,

Merci d’avoir accepté d’être mon directeur de thèse et de m’avoir aidée dans la réalisation de ce travail. Sans ta disponibilité, ton soutien et ta confiance, il n’aurait pu arriver à son terme. Tu es le guide qu’il me fallait pour ma thèse. Au nom de mes autres co-internes, nous te remercions d’avoir toujours été présent et de nous avoir aidés lorsque nous étions confrontés à des situations médicales difficiles durant notre internat mais également nos remplacements de Médecine Générale. Sois assuré de notre très haute considération.

Aux personnes du CHP indispensables à la réalisation de ce travail,

Madame le Docteur Françoise LAFFONT, médecin biologiste : merci pour votre très grande gentillesse, le temps que vous avez bien voulu me consacrer. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Madame JEHANNIN (IDE du CDAG), Madame le Docteur Véronique BUHAJ (médecin généraliste) et son équipe (Annabelle, Martine, Georgia, Laëtitia, Christian), Madame Legrand (secrétaire du service de Psychiatrie A) : merci pour votre travail de récupération des dossiers et votre sympathie.

A Madame le Docteur Marie-Eve RAGUENAUD,

Médecin épidémiologiste, Direction des régions Cire Nouvelle Aquitaine,

Merci pour votre aide dans le recueil des cas de syphilis déclarés en Dordogne. Ce fût rapide !

Aux médecins qui ont participé à ma formation,

Merci aux docteurs Christine ANCEAU, Marie-Laure SAINT-MARTIN, Ollivier VERON, Dominique JARNIER, Nathalie RANAIVO, Philippe LATASTE, Carine COURTAULT, Sten DE WITTE, Pascal FOURNIER, Francis LAPEYRONNIE,

Martine ROQUES, Jérôme MARIE, Marie LAGARDE, Camille RUNEL-BELLIARD, Olivier RICHER, Pascal PILLET.

A ma famille,

A ma mère et Michel, qui m'ont soutenue tout au long de cette aventure qui mène vers le doctorat. Merci de m'avoir permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

A Flo, que j'admire tant, « Rester c'est exister mais voyager c'est vivre ».

A mon père, qui par son invisible présence, continue de veiller sur nous.

A Lorella et aux familles Barrès, Fouillade, Pujol.

A mes amis,

A mes amis d'enfance Calédoniens que je n'oublie pas : Anne-Laëtitia, Marie, Artésia, Jamaïca, Valérie, Caroline, Jennifer, Morgane, Ghyslaine, Mélissa...

A Audrey L., Audrey D., Charlotte, Marion, Nancy, Claire : que de bons souvenirs avec vous, les années passent mais vous êtes toujours là !

A mes doudous de fac Noémie et Olivia, vous avez ensoleillé mon externat, zouké mes soirées, épicé mon quotidien.

A mes copains périgourdins : Marion, Louis, Charles, Hélène, Manu, Aurélie, Tanguy, Sophie A, Ben, Matthieu, Sophie B, Gaëlle, Marie, Arnaud, Maylis, Eric, Toavina, Marina, Amilkar, Laëtitia, Adeline, merci pour toutes ces soirées et ces barquettes !

A Adèle, Agathe, Aurore, Clotilde, Coline et Vanessa : merci pour tous ces moments passés à vos côtés, au martini, au rhum arrangé, à la Bretagne, à la Corse, à la Tanzanie, au Cap-Vert, au Sri-Lanka, ...Sans vous, l'internat n'aurait pas eu la même saveur et vivement nos prochaines aventures !

A Caro, il est loin le temps des soirées en blanc et bleu...Merci pour ton oreille attentive et ton avis tranché ! Grâce à toi, j'ai rencontré Géraldine et Sébastien, que vos projets se concrétisent !

A mes amies rencontrées à Pau : Laure, Valérie, Morgane, Mélodie.

A Emilie, merci pour ton énergie et ton optimisme. J'ai hâte de danser à nouveau !

A Arnaud, merci de m'avoir accompagnée dans ce "marathon de la thèse". Grâce à toi, j'ai franchi la ligne d'arrivée.

TABLE DES MATIERES

Table des abréviations	8
Table des tableaux et figures	10
1. PROBLEMATIQUE	13
2. LA SYPHILIS	14
2.1. Histoire de la syphilis	14
2.1.1 Hypothèses sur son origine.....	14
2.1.2 Traitements de la syphilis au cours de l'histoire.....	14
2.1.3 Personnalités historiques célèbres atteintes de syphilis	16
2.2. Epidémiologie actuelle.....	16
2.2.1 En Europe de l'Ouest	17
2.2.2 En Europe de l'Est	18
2.2.3 En Amérique du Nord.....	19
2.2.4 Les raisons de cette épidémie	19
2.3. <i>Treponema pallidum</i> : agent pathogène de la syphilis	20
2.3.1 Histoire naturelle de la syphilis	21
2.3.2 Clinique et classification	21
2.3.2.1 <i>Nouvelle classification</i>	
2.3.2.2 <i>Syphilis primaire</i>	
2.3.2.3 <i>Syphilis secondaire</i>	
2.3.2.4 <i>Syphilis tertiaire</i>	
2.3.2.5 <i>Neurosyphilis</i>	
2.4. Diagnostic bactériologique	25
2.4.1 Diagnostic direct	25
2.4.2 Diagnostic indirect sérologique.....	25
2.4.2.1 <i>Les tests non tréponémiques (TNT)</i>	
2.4.2.2 <i>Les tests tréponémiques (TT)</i>	
2.4.2.3 <i>Interprétation des sérologies</i>	
2.4.3 Stratégies diagnostiques	27
2.4.4 Réalisation de la ponction lombaire	28
2.5. Syphilis congénitale	30
2.5.1 Transmission mère-enfant.....	30
2.5.2 Diagnostic positif.....	30
2.5.3 Prévention.....	31
2.6. Syphilis et VIH	31

2.7.	Prise en charge de la syphilis	32
2.7.1	Traitements.....	32
2.7.2	Suivi.....	36
2.8.	Organisation du dépistage et des réseaux de surveillance en France	36
2.8.1	Organisation du dépistage.....	36
2.8.2	Organisation des réseaux de surveillance	37
3.	ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE SYPHILIS AU CENTRE HOSPITALIER DE PERIGUEUX	40
3.1.	Objectifs.....	40
3.2.	Méthode et patients	41
3.2.1	Caractéristiques de l'étude	41
3.2.1.1	<i>Type d'étude</i>	
3.2.1.2	<i>Lieu de l'étude</i>	
3.2.1.3	<i>Sélection des patients</i>	
3.2.2	Recueil de données	42
3.2.2.1	<i>Données socio-démographiques</i>	
3.2.2.2	<i>L'infection syphilitique</i>	
3.2.2.3	<i>Antécédents d'IST</i>	
3.2.2.4	<i>Traitement et suivi des cas de syphilis</i>	
3.2.3	Analyse statistique	44
3.3.	Résultats	45
3.3.1	Sélection de la cohorte de patients	45
3.3.2	Nombre de cas de syphilis par année	47
3.3.3	Répartition des cas de syphilis selon le lieu du diagnostic	47
3.3.4	Données épidémiologiques	48
3.3.4.1	<i>Sexe</i>	
3.3.4.2	<i>Age</i>	
3.3.4.3	<i>Orientation sexuelle des patients masculins</i>	
3.3.4.4	<i>Antécédents d'IST</i>	
3.3.4.5	<i>Co-infection syphilis-VIH</i>	
3.3.5	Diagnostic de la syphilis	53
3.3.5.1	<i>Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis</i>	
3.3.5.2	<i>Stades cliniques de la syphilis lors du diagnostic</i>	
3.3.5.3	<i>Manifestations cliniques révélatrices de la syphilis</i>	
3.3.5.4	<i>Diagnostic biologique</i>	
3.3.5.5	<i>Diagnostic des cas présentant des signes neurologiques</i>	
3.3.6	Prise en charge	61
3.3.6.1	<i>Prise en charge thérapeutique</i>	
3.3.6.2	<i>Traitement antibiotique</i>	
3.3.6.3	<i>Suivi sérologique</i>	
3.3.6.4	<i>Réponse au traitement</i>	
3.3.6.5	<i>Considération des cas en échec thérapeutique</i>	

3.3.6.6 *Considération des cas ayant présenté une nouvelle infection syphilitique durant l'étude*

4. DISCUSSION	74
4.1. Données épidémiologiques et sociodémographiques.....	74
4.1.1 Evolution du nombre de cas.....	74
4.1.2 Lieux du diagnostic.....	74
4.1.3 Profil type	75
4.1.4 Sexe et orientation sexuelle.....	75
4.1.5 Age au moment du diagnostic de syphilis	76
4.2. Profil médical	76
4.2.1 Antécédents d'IST	76
4.2.2 Particularités des cas séropositifs VIH	76
4.2.3 Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis ...	77
4.2.4 Stades et présentation clinique	78
4.2.5 Difficultés diagnostiques de la neurosyphilis	79
4.3. Prise en charge	80
4.3.1 Modalités de la prise en charge thérapeutique.....	80
4.3.2 Evaluation de la prise en charge thérapeutique	81
4.3.3 Evaluation du suivi	83
4.3.4 Evaluation de l'efficacité.....	83
4.4. Evaluation du travail : forces et limites.....	85
5. CONCLUSION	87
Bibliographie	89

TABLE DES ABREVIATIONS

BPG : Benzathine Pénicilline G

CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

CDC : Centres pour le Contrôle des Maladies et leur Prévention

CeGIDD : Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic

CHP : Centre Hospitalier de Périgueux

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

Cire : Cellule d'intervention en région

DAV : Dispensaire Anti-Vénérien

EIA : Enzyme ImmunoAssays

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

GHB : Gamma Hydroxy Butyrate

HDJ : Hôpital de jour

HSF : Hommes ayant des rapports sexuels avec des Femmes

HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec d'autres Hommes

HSV : Herpes Simplex Virus

IM : Intra-musculaire

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Intra-veineux

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LGV : Lymphogranulomatose vénérienne

MIMI : Médecine Interne et Maladies Infectieuses

MU : Million d'Unités

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PL : Ponction Lombar

RésIST : Réseau de surveillance des IST

SFD : Société Française de Dermatologie

SP : Syphilis primaire

SPS : Syphilis primo-secondaire

SS : Syphilis secondaire

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay

TNT : Test non Tréponémique

TP : *Treponema pallidum*

TT : Test Tréponémique

UCSA : Unités de Consultations et de Soins Ambulatoires

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Interprétations possibles du TPHA-VDRL	27
Tableau 2 : Interprétations du TPHA-VDRL dans le LCR	30
Tableau 3 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis précoce.....	34
Tableau 4 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis tardive.....	35
Tableau 5 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis, en présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques	35
Tableau 6 : Manifestations cliniques des cas de syphilis	56

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du nombre de cas de syphilis récente selon le sexe, réseau RésIST, France, 2000-2014	18
Figure 2 : Algorithme de diagnostic de la syphilis	28
Figure 3 : Organisation de la surveillance des IST en France	39
Figure 4 : Organigramme présentant la sélection de la cohorte de patients à partir des TPHA + dépistés entre 2001 et 2014.....	46
Figure 5 : Evolution du nombre de cas de syphilis par année.....	47
Figure 6 : Répartition des cas de syphilis selon le lieu du diagnostic	48
Figure 7 : Répartition des cas de syphilis selon le sexe	49
Figure 8 : Répartition des cas de syphilis par tranche d'âge et sexe.....	50
Figure 9 : Répartition des patients masculins selon leur orientation sexuelle	50
Figure 10 : Antécédents d'IST (autres que l'épisode actuel de syphilis).....	51
Figure 11 : Types d'IST (autres que l'épisode actuel de syphilis).....	52
Figure 12 : Répartition des cas séropositifs VIH selon le taux de CD4 lors du diagnostic de syphilis.....	53
Figure 13 : Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis	54
Figure 14 : Stades cliniques de syphilis	55

Figure 15 : Valeurs du VDRL au diagnostic.....	57
Figure 16 : Lieux de prise en charge thérapeutique des cas de syphilis	62
Figure 17 : Traitement antibiotique au cours de la syphilis précoce sans signe neurologique.....	63
Figure 18 : Traitement antibiotique au cours de la syphilis tardive sans signe neurologique	64
Figure 19 : Nombre de contrôles sérologiques du VDRL quantitatif au CHP chez les cas de syphilis	65
Figure 20 : Nombre de cas ayant bénéficié d'un suivi sérologique du VDRL à 3, 6, 12 et 24 mois	66
Figure 21 : Organigramme présentant la répartition des cas de syphilis n'ayant eu aucun suivi sérologique au CHP	67

1. PROBLEMATIQUE

Après une baisse de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) jusqu'à la fin des années 1990, on observe leur retour préoccupant en France depuis le début des années 2000. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les personnes infectées par le VIH sont les plus touchés.

C'est dans ce contexte que la syphilis a refait son apparition au début des années 2000. Sa richesse sémiologique et le manque d'expérience actuel des médecins, rarement confrontés dans les dernières décennies à la maladie, contribuent à la difficulté du diagnostic. Or, non traitée, cette IST peut entraîner des complications graves et/ou favoriser la transmission du VIH.

La syphilis n'étant plus une maladie à déclaration obligatoire, un réseau national de cliniciens volontaires, RésIST, a été créé afin de surveiller les cas récents. En 2013, dans l'ancienne région Aquitaine, les sites ayant déclaré au moins un cas de syphilis étaient répartis sur trois départements (Gironde, Landes et Pyrénées-Atlantiques). Depuis 2008, les bulletins nationaux des réseaux de surveillance des IST ne font mention que d'une seule déclaration de cas de syphilis récente par le département de la Dordogne [1].

Cependant, l'expérience des médecins du Centre Hospitalier de Périgueux (CHP) semblait plutôt affirmer que les Périgourdins n'avait pas échappé à cette épidémie. Etant donné l'absence de toute donnée recueillie, notre question de recherche était l'étude des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des cas de syphilis diagnostiqués au CHP dans les années 2000 ainsi que leur prise en charge.

Notre travail s'organise en trois parties :

- La première partie sera une revue de la littérature sur les données historiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de l'infection à *Treponema pallidum* (TP).
- La deuxième partie sera une étude rétrospective des cas de syphilis au sein du CHP entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014.
- La troisième partie sera une discussion, analysant les résultats et détaillant les faiblesses et forces de l'étude.

2. LA SYPHILIS

2.1. Histoire de la syphilis

2.1.1. Hypothèses sur son origine

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'origine et la dissémination de la syphilis vénérienne au XVI^e siècle.

La **théorie colombienne** avance que la syphilis, présente en Amérique, a été introduite en Europe en 1493 par l'équipage de Christophe Colomb. L'expansion rapide de la maladie serait due à l'absence d'immunité de la population européenne.

La **théorie précolombienne** suggère que la syphilis vénérienne était présente en Europe bien avant la découverte de l'Amérique, mais qu'elle était confondue avec la lèpre. La distinction entre les deux maladies aurait permis d'individualiser l'épidémie de la fin du XV^{ème} siècle.

La **théorie unitaire**, alternative à la théorie précolombienne, défend l'absence de relation entre la découverte de l'Amérique et l'épidémie de syphilis en Europe. Le berceau du tréponème serait l'Afrique équatoriale. La propagation des tréponèmes se serait déroulée avant 1492, en suivant les flux migratoires. Les épidémies constatées seraient dues à l'augmentation de virulence du tréponème. Les défenseurs de cette théorie pensent que toutes les tréponématoses sont des variations d'une seule tréponématose, qui se manifeste différemment suivant les conditions environnementales. La syphilis vénérienne a pu se développer uniquement en milieu urbain, lorsque les individus étaient suffisamment proches les uns des autres pour « favoriser » une transmission sexuelle.

L'étude de nécropoles a permis d'attester la présence de tréponématose en Europe avant 1493, grâce à des signes indirects sur des squelettes avec lésions osseuses ou dentaires évocatrices. Une des limites de la paléopathologie est que ces lésions ne sont pas suffisantes pour distinguer la syphilis vénérienne des autres tréponématoses endémiques (le pian, le bétel et la pinta). La biologie moléculaire représente aujourd'hui le principal espoir de faire avancer la discussion sur l'origine de la syphilis en Europe. En effet, le tréponème de la syphilis a des caractéristiques génétiques différentes des trois autres tréponématoses. L'étude de l'ADN ancien paraît donc la seule manière de déterminer si les lésions osseuses constatées sont dues à la syphilis vénérienne ou pas, même si une étude récente émet des réserves à ce sujet [2].

2.1.2. Traitements de la syphilis au cours de l'histoire

Le terme « syphilis » apparaît pour la première fois en 1530, sous la plume du médecin et poète véronais Girolamo Fracastoro. Son poème *Syphilis Sive Morbus*

Gallicus, composé de 3 livres, décrit l'histoire allégorique d'un beau berger nommé *Syphilus*, qui se voit atteint d'une maladie le rendant hideux après avoir offensé le dieu du soleil Apollon [3].

Devant cette maladie nouvelle, épidémique, et à laquelle les médecins ne comprennent rien, le mercure, utilisé pour ses propriétés parasitocides, paraît tout indiqué [4,5].

Phillipus Von Hohenheim (1493-1541), est l'un des premiers partisans du traitement au mercure. Administré à des doses toxiques, ce diurétique puissant, conduit à une salivation excessive permettant ainsi l'excrétion «du virus vérolé». Il est utilisé en topique selon quatre modalités : en frictions sur les membres, en emplâtres pour traiter les ulcérations, en lavages ou fumigations.

La toxicité du mercure est bien sûr reconnue tant elle est évidente mais, loin d'en limiter les prescriptions, elle est au contraire utilisée comme un argument en faveur de sa prescription, exploitant l'idée de l'expiation du péché de chair. Ulrich Von Hutten (1488-1523), anti-mercurialiste, a décrit en détails les symptômes d'empoisonnement au mercure, sur la base de sa propre expérience, étant lui-même atteint de la maladie : stomatite, perte dentaire, gastro-entérite, pneumonie.

C'est dans ces circonstances qu'apparaît la première thérapeutique alternative, le bois de Gaïac, en 1517. Cependant, il ne répond pas aux espoirs et il est abandonné vers le milieu du XVI^{ème} siècle, laissant le mercure envahir progressivement le champ de la thérapeutique antisyphilitique.

Au XVIII^{ème} siècle, Astruc publia les premiers essais thérapeutiques ouverts qui paraissaient montrer l'inefficacité des traitements mercuriels et confirmer leur grande toxicité : 37 malades porteurs de pathologies évocatrices de syphilis furent soumis à des fumigations mercurielles ; l'essai se termina par quatre morts, 22 absences de guérison et 11 rémissions suivies de récurrences très rapides [6].

En 1837, Ricord, médecin à l'hôpital du Midi, va confirmer la différence entre la gonococcie ("chaude pisse") et la syphilis et il recommandera comme seul moyen de prévention le port du préservatif (déjà !)... mais ce dernier (déjà !) a été condamné par Rome dès 1826.

En 1884, les sels de bismuth sont reconnus comme moins toxiques et plus bactéricides que le mercure.

En 1905, les allemands F. Schaudinn et E. Hoffman décriront et nommeront l'agent de la syphilis "*Treponema pallidum*" en raison de son aspect pâle de filament tordu, au microscope à fond noir.

En 1910, le docteur Ehrlich de Francfort met au point une préparation arsenicale organique intraveineuse qu'il nommera 606 (sa 606^{ème} expérience). C'est le célèbre Salvarsan auquel succédera le 914 ou Néo Salvarsan.

La syphilis va alors reprendre son caractère épidémique lors de la première guerre mondiale ; le régime de Vichy rendra obligatoire le dépistage prénuptial (loi du 16 décembre 1942), la déclaration des malades (loi du 31 décembre 1942) et le dépistage en début de grossesse (loi du 29 juillet 1943).

En 1929, Alexander Fleming découvre par hasard le pouvoir bactéricide d'une moisissure le *Penicillium*... Onze ans plus tard, Florey et Chain parviendront à

purifier cette substance. Cette pénicilline sera reconnue efficace sur le tréponème en 1943 par Mahoney Arnold et Harris.

2.1.3. Personnalités historiques célèbres atteintes de syphilis

Charles Baudelaire, Gustave Flaubert, Alphonse Daudet, Guy de Maupassant, Oscar Wilde, ne sont que quelques exemples d'écrivains ayant soufferts de syphilis.

De même, des philosophes, tels que Friedrich Nietzsche et Arthur Schopenhauer ont été touchés par la syphilis.

Le célèbre Giacomo Casanova, largement connu pour ses techniques de séduction, a contracté la gonorrhée quatre fois, la syphilis et l'herpès génital ; la plupart de ses partenaires sexuelles étaient en fait des prostituées...

On présume également que des peintres reconnus tels qu'Edouard Manet, Paul Gauguin, Vincent Van Gogh et des compositeurs comme Ludwig Van Beethoven, Robert Schumann et Franz Schubert ont été atteints de syphilis.

Al Capone, personnage emblématique de l'essor du crime organisé dans les États-Unis de la prohibition, a déclaré une neurosyphilis après son emprisonnement à Alcatraz [3].

2.2. Épidémiologie actuelle

Après la quasi-disparition de la syphilis au cours des années 1990, une recrudescence est constatée depuis l'an 2000, aussi bien en France que dans le reste du monde.

En 2012, l'incidence annuelle mondiale était estimée par l'OMS à 18 millions de cas, la plus forte proportion étant dans les pays en voie de développement. L'OMS a fait de la prévention de la syphilis congénitale un objectif majeur dans ces pays, où elle serait responsable de plus de 300 000 pertes fœtales et décès néonataux chaque année. L'objectif fixé est une réduction de 90 % de l'incidence mondiale de la syphilis, d'ici 2030 [7].

Nous allons voir que l'épidémiologie actuelle de cette infection est très variable autour du globe.

2.2.1. En Europe de l'Ouest

A Paris, dans les dispensaires antivénéériens (DAV), les cas de syphilis ont diminué régulièrement entre 1980 et 1990 ; moins de 40 cas de syphilis étaient déclarés par an, à la fin des années 1990 [8].

Le 15 juin 2000, une modification du Code de la Santé Publique levait l'obligation de déclarer les maladies vénériennes (ordonnance 2000-548) en raison du petit nombre de cas et de l'importante sous-déclaration. Celle-ci datait de 1942 et concernait quatre IST (gonococcies, syphilis, maladie de Nicolas Favre et lymphogranulomatose vénérienne).

Cependant, fin novembre 2000, un nombre inhabituel de syphilis infectieuses a été diagnostiqué dans le DAV de l'Hôpital Tarnier, à Paris, en l'espace de six semaines, suggérant une augmentation de la transmission de la syphilis. En raison de l'abandon de la déclaration, un système de surveillance a été organisé en 2001, d'abord à Paris, puis a été étendu progressivement à toute la France [9]. Cette épidémie se confirma rapidement : alors que l'incidence de la syphilis était de 37 cas en 2000, elle était de 207 cas en 2001, 417 en 2002, 448 en 2003 et 402 en 2004. Les patients étaient principalement des hommes homo/bisexuels (82 %) et parmi eux, 66 % étaient infectés par le VIH [10].

Une campagne d'incitation au dépistage (« Alerte syphilis ») a été mise en place dans 11 CDAG parisiens, de mai à septembre 2002, afin d'apprécier de façon plus fine la diffusion de l'épidémie dans les populations dites « à risque ».

Des données plus récentes provenant du réseau national de surveillance des IST montrent que cette épidémie se poursuit avec une augmentation régulière du nombre de cas annuels [11].

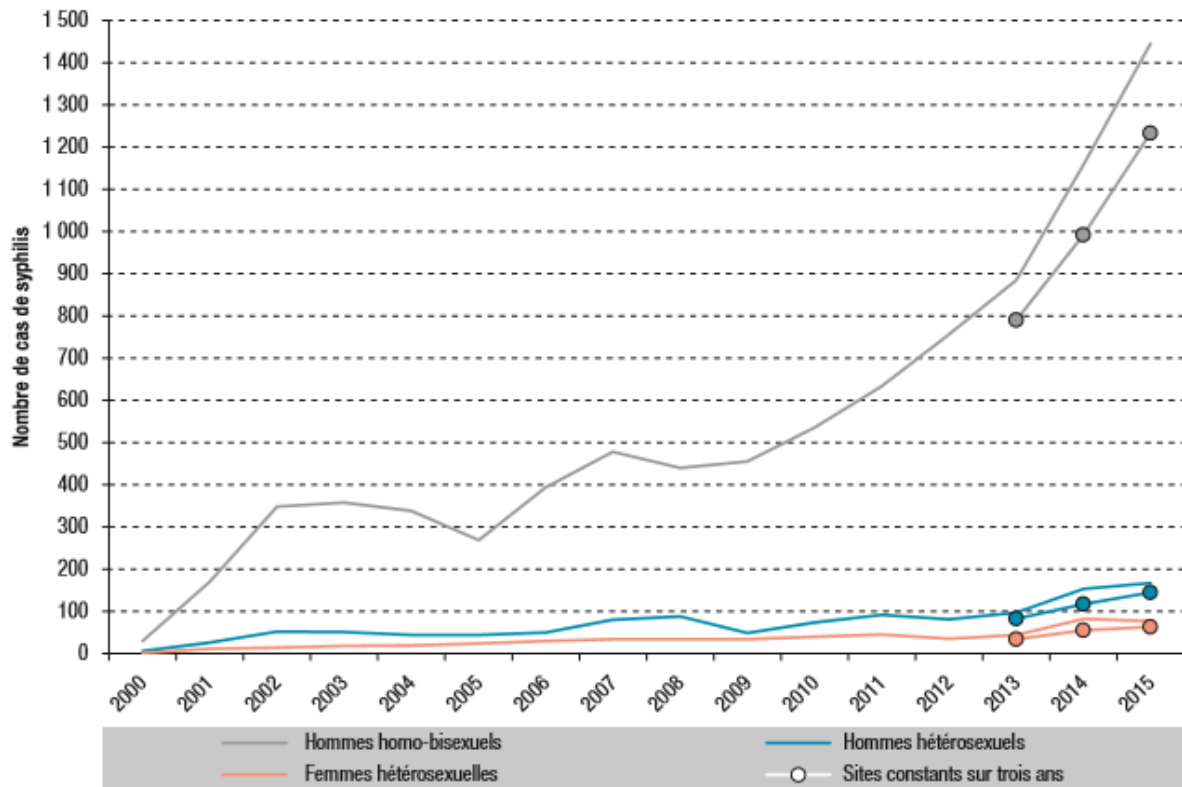


Figure 1 : Evolution du nombre de cas de syphilis récente selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2000-2015. *Source : Santé publique France [11].*

Plusieurs autres pays Européens (Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Irlande) ont été frappés par la même épidémie, avec, là encore, une sur-représentation d' homo- ou bisexuels masculins et de patients infectés par le VIH [12].

2.2.2. En Europe de l'Est

Dans les pays d'Europe de l'Est, on a observé une augmentation très importante de la syphilis depuis le début des années 1990 avec une incidence de 4,2/100 000 en 1989 jusqu'à 280/100 000 en 1997. Dans ces pays, la syphilis est essentiellement observée chez les hétérosexuels et en rapport avec la prostitution féminine et l'usage de drogues intra-veineuses [13].

2.2.3. En Amérique du Nord

▪ Aux États-Unis

Après avoir constaté une baisse des cas de syphilis dans les années 90, les Centres pour le Contrôle des Maladies et leur Prévention (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) montrent que l'incidence de la syphilis a augmenté à nouveau Outre-Atlantique et qu'elle a atteint 5,3 cas pour 100 000 habitants en 2013, soit plus du double du taux le plus faible jamais observé aux États-Unis en 2000 (2,1 /100 000).

En 2013, les hommes représentaient 91,1 % des cas de syphilis. Les personnes les plus affectées étaient les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et les afro-américains, avec une augmentation récente chez les hispaniques et les hommes caucasiens.

Les disparités ethniques subsistent : en 2013, l'incidence des cas de syphilis primaire et secondaire chez les hommes noirs était 5,2 fois plus élevée que chez les hommes caucasiens (27,9 versus 5,4 cas pour 100 000 habitants). Les hommes hispaniques étaient deux fois plus atteints que les hommes blancs (11,6 vs 5,4 cas pour 100 000 habitants). Chez les femmes, l'incidence était 13,3 fois plus élevée chez les femmes noires (4 vs 0,3 cas pour 100 000 habitants) et 2,7 fois plus élevée chez les femmes hispaniques (0,8 vs 0,3 cas pour 100 000 habitants) comparativement aux femmes blanches. Cette différence reflète la difficulté d'accès aux soins des populations les plus démunies [14].

▪ Au Canada

Dans les années 1990, les taux de cas déclarés de syphilis étaient relativement faibles, inférieurs à un cas pour 100 000 habitants. En 2001, les taux ont commencé à augmenter avec une croissance de 101 % de 2003 à 2012, passant de 2,9 à 5,8 cas pour 100 000 habitants. La majorité des sujets étaient des HSH [15].

2.2.4. Les raisons de cette épidémie

Le retour de la syphilis est un indicateur du relâchement dans la prévention des conduites sexuelles à risques. Les causes de ce relâchement sont complexes et multiples et plusieurs hypothèses peuvent être formulées :

1) Le développement des trithérapies anti-VIH a pu contribuer au sentiment de ne plus être contaminant chez certains patients, notamment chez les HSH, qui sont les plus touchés par l'épidémie VIH. Ceci explique la forte proportion d'HSH et de co-infection VIH chez les patients atteints de syphilis [16].

Une étude menée à San Francisco chez des HSH étaye cette hypothèse en révélant que le développement des trithérapies anti-VIH a conduit à une diminution

d'utilisation des préservatifs, à une augmentation du nombre de relations anales non protégées et de partenaires sexuels [17].

L'Enquête presse gays et lesbiennes réalisée en France en 2011, rapporte que seuls 18 % des répondants séropositifs utilisaient systématiquement le préservatif lors des pénétrations anales avec des partenaires occasionnels [18].

2) Un manque d'éducation concernant les modes de transmission des IST et les méthodes préventives. L'utilisation systématique au cours des 12 derniers mois du préservatif lors des fellations, quelle que soit l'orientation sexuelle, était inférieure à 2 %, alors que la syphilis peut se transmettre par cette voie [11]. Ces résultats rendent compte de la moindre place du préservatif dans les pratiques préventives après 30 ans d'épidémie du VIH. Depuis 1997, l'utilisation systématique du préservatif ne cesse de diminuer et ce quel que soit le statut sérologique des répondants. Elle est passée de 68 % en 1997 à 47 % en 2011 [18].

3) Une diminution de la peur du VIH « relapse », avec le recours possible à des traitements antirétroviraux d'urgence.

4) La multiplication des rencontres par l'intermédiaire de sites internet peut participer à la multiplication des partenaires sexuels occasionnels.

2.3. *Treponema pallidum* : agent pathogène de la syphilis

La syphilis est une IST chronique dont l'agent étiologique est une bactérie de la famille des spirochetes, *Treponema pallidum* subsp *pallidum* à tropisme strictement humain. Cette bactérie appartient au groupe des tréponématoses, qui comprend également les tréponématoses non vénériennes ou endémiques : *Treponema pallidum* subsp *endemicum* responsable du bégel, *Treponema pallidum* subsp *pertenue* responsable du pian et *Treponema carateum* responsable de la pinta.

Les tréponématoses ont plusieurs points communs : toutes les quatre sont dues à une bactérie semblable, le tréponème et elles génèrent le même type d'anticorps à l'origine d'une sérologie identique. Cependant, les trois tréponématoses non vénériennes ont des particularités par rapport à la syphilis vénérienne : le pian, le bégel et la pinta sont des maladies essentiellement rurales qui sont présentes dans les contrées tropicales ou subtropicales et sont absentes dans les pays tempérés ; la contamination n'est pas sexuelle et n'est jamais materno-fœtale. Enfin, ces trois maladies n'entraînent pas de complication viscérale ou nerveuse, mais seulement des atteintes osseuses [4].

Treponema pallidum (TP) est une bactérie de forme hélicoïdale ou sinusoïdale, avec une membrane externe cytoplasmique, une fine couche de peptidoglycane et un flagelle qui prend ancrage dans l'espace périplasmique. Sa taille est de 6 à 20 µm de long et de 0,10 à 0,18 µm de large. Il prend difficilement la coloration de Gram (d'où dénomination de "tréponème pâle"), mais possède les caractéristiques membranaires d'une bactérie à Gram négatif [19].

On distingue trois modes de contamination de la syphilis :

- Sexuel, après un contact non protégé avec des lésions (risque de transmission estimé à 1/3). Les bactéries sont disséminées à partir des lésions muqueuses (chancre pour la syphilis primaire et syphilides érosives pour la syphilis secondaire);
- Parentéral, évité par le dépistage systématique des dons du sang ;
- Trans-placentaire, principalement dans les deux derniers trimestres de la grossesse. Ce phénomène est alors responsable de la syphilis congénitale.

2.3.1. Histoire naturelle de la syphilis

Nos connaissances actuelles de l'histoire de la syphilis se basent principalement sur deux grandes cohortes de patients non traités.

L'étude d'Oslo reprend 1404 cas issus d'une série prospective de 2181 patients atteints de syphilis précoce symptomatique, entre 1890 et 1910, en Norvège [20].

L'étude de Tuskegee, menée en Alabama par des médecins américains de 1932 à 1972, est tristement célèbre. Les participants à cette étude étaient des métayers afro-américains pauvres, qui n'avaient pas donné leur consentement éclairé ni été informés de leur diagnostic. Ils ont été surveillés cliniquement pendant quarante années, bien au-delà de l'arrivée de la pénicilline. Après une trentaine d'années pendant lesquelles les institutions sanitaires ont laissé faire, le scandale a éclaté dans les années 1970. Cette affaire est à l'origine du rapport Belmont de 1979 qui établit les principes fondamentaux de la bioéthique en ce qui concerne l'expérimentation humaine [21].

L'histoire naturelle de la maladie s'étend sur plusieurs années, et fait se succéder des phases bien distinctes : incubation, phases primaire, secondaire et tertiaire, elles-mêmes entrecoupées de phases de latence. Toutes les phases ne sont pas obligatoires : c'est le cas des phases secondaire et tertiaire. Leur durée et leur expression clinique sont très variables d'un individu à l'autre, faisant de la syphilis une maladie difficile à diagnostiquer. En cas de traitement, le patient peut être de nouveau contaminé et entrer dans un nouveau cycle de la maladie car il n'existe pas d'immunité acquise durable [22].

2.3.2. Clinique et classification

2.3.2.1. Nouvelle classification

Il est désormais d'usage de regrouper les différentes phases de la syphilis en deux catégories [16, 23] :

Le terme de "**syphilis précoce**" regroupe les formes primaire, secondaire et latente précoce (de moins d'un an), caractérisées par une forte contagiosité, un faible risque de séquelles neurologiques, un risque élevé de contamination materno-foetale et relèvent d'un traitement court.

Le terme de "**syphilis tardive**" regroupe les syphilis latentes tardives (de plus d'un an), les syphilis tertiaires non neurologiques et les neurosyphilis, caractérisées par une faible contagiosité, un fort risque de séquelles neurologiques, l'absence de risque de contamination materno-foetale et nécessitent une prise en charge plus longue.

Seule une sérologie négative antérieure, de moins d'un an, permet d'affirmer une syphilis latente précoce. Par définition, l'examen clinique est strictement normal.

En pratique, l'ancienneté de la syphilis latente étant difficile à préciser en l'absence, fréquente, d'une sérologie antérieure disponible, la prudence et le pragmatisme incitent à considérer les cas douteux comme des formes tardives.

2.3.2.2. Syphilis primaire

La syphilis primaire est définie par une ulcération syphilitique ou chancre, qui survient en moyenne trois semaines après la contamination. Classiquement, l'ulcération est unique, indurée, régulière et indolore, survenant au site d'inoculation. La sensibilité de ces signes est seulement de 31 % mais ils ont une bonne spécificité de l'ordre de 98 % [24]. Le chancre s'accompagne souvent d'adénopathies régionales, non inflammatoires.

Une étude parisienne menée sur 278 cas d'ulcères génitaux trouvait après analyse microbiologique, 35 % de syphilis primaire et 27 % d'herpès génital, sans critère clinique distinctif pertinent en dehors de la douleur. Aucune caractéristique clinique n'était prédictive d'une étiologie, d'où l'importance de réaliser des examens complémentaires [25].

Aux États-Unis, l'infection à Herpès simplex virus (HSV) et la syphilis sont les causes les plus fréquentes d'ulcères génitaux. Les autres causes infectieuses comprennent le chancre mou, la lymphogranulomatose vénérienne, la donovanose, les mycoses. Aucun agent pathogène n'est identifié chez 25 % des patients. Les traumatismes sexuels, le psoriasis, la maladie de Behçet, les toxidermies médicamenteuses peuvent également induire des ulcères génitaux [26].

Chez l'homme, le siège du chancre est assez électivement dans le sillon balano-préputial, plus rarement sur le gland ou sur le fourreau.

Chez la femme, le siège du chancre est le plus souvent sur la partie externe de la vulve (petites lèvres, grandes lèvres, fourchette), plus rarement vaginal et, (comme il est indolore) passe alors volontiers inaperçu.

Dans les deux sexes, le chancre peut siéger sur la muqueuse buccale, pharyngée (fellation) ou ano-rectale [27].

Compte tenu de la discrétion habituelle et du caractère fugace des signes cliniques de la syphilis primaire, seuls 30 à 40 % des cas sont diagnostiqués à ce stade [28].

En l'absence de traitement, le chancre guérit spontanément en trois à six semaines avec le risque de voir se développer des manifestations cliniques de syphilis secondaire dans environ 30 % des cas.

2.3.2.3. Syphilis secondaire

La syphilis secondaire correspond à la diffusion systémique du tréponème. Elle est caractérisée par des lésions essentiellement cutanées dont le polymorphisme peut faire évoquer de nombreux diagnostics dermatologiques, faisant surnommer la syphilis « la grande simulatrice ».

Classiquement, il existe deux floraisons, la roséole syphilitique survenant six semaines après le chancre (éruption maculeuse disséminée sur le tronc) et les lésions de 2^{ème} floraison, polymorphes, ou syphilides papuleuses, qui surviennent trois à six mois après le chancre. Ces dernières sont caractérisées le plus souvent par des lésions papuleuses cuivrées, non prurigineuses et bordées par une fine desquamation circulaire (la collerette de Biett).

L'éruption a une topographie symétrique et prédomine au niveau du tronc, du visage et des paumes et des plantes. Les syphilides palmo-plantaires, inconstantes et souvent discrètes, sont très évocatrices. Au visage, l'aspect peut mimer une dermite séborrhéique avec une atteinte préférentielle des plis naso-géniens.

L'atteinte du cuir chevelu réalise une alopécie en clairière très évocatrice. Les plaques muqueuses, buccales (langue faucée, fausse perlèche) ou génitales et périnéales sont très contagieuses [29].

A ce stade de dissémination de l'infection, des signes généraux peuvent être notés: fièvre, céphalées, arthralgies, syndrome méningé, polyadénopathies, hépatomégalie, manifestations ophtalmiques (papillite, uvéite et névrite optique).

En l'absence de traitement, les lésions vont disparaître et la syphilis va entrer dans une phase de latence qui peut durer plusieurs années.

2.3.2.4. Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire est devenue exceptionnelle aujourd'hui mais ne doit pas être oubliée. Elle apparaît jusqu'à 30 ans après le chancre, chez les sujets non ou insuffisamment traités ; 10 % des patients en phase de latence vont évoluer vers ce stade de la maladie.

Des lésions cutané-muqueuses (gomes), osseuses et hépatiques sont décrites, mais les plus graves sont cardiovasculaires, ophtalmologiques et neurologiques. Les gomes syphilitiques, lésions élémentaires, habituellement granulomateuses, et non contagieuses, peuvent apparaître dans divers tissus (peau, muqueuses, os, viscères, système nerveux central). Les lésions cardio-vasculaires touchent des gros vaisseaux, en particulier l'aorte. Des atteintes asymptomatiques, comme des calcifications de l'aorte ascendante, sont possibles. Des formes plus graves, avec insuffisance aortique, anévrisme aortique et atteinte coronarienne à différents stades de gravité, sont également possibles.

2.3.2.5. Neurosyphilis

La neurosyphilis peut survenir à tous les stades de la maladie, sauf lors de la syphilis primaire. Cliniquement, plusieurs syndromes peuvent être observés [30,31]:

Les atteintes ophtalmiques, la syphilis pouvant atteindre tous les tissus oculaires mais l'uvéite syphilitique est la plus fréquente sous la forme d'uvéite antérieure granulomateuse ou non, uvéite postérieure, panuvéite ou kérato-uvéite ;

La méningite syphilitique, survenant généralement dans la première année suivant l'infection (syphilis secondaire) ;

La syphilis méningo-vasculaire qui se traduit par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques liés à une endartérite oblitérante des vaisseaux encéphaliques, pouvant survenir dans les 10 années suivant l'infection (syphilis tertiaire) ;

La neurosyphilis parenchymateuse regroupant la paralysie générale, le tabès et les gomes cérébrales, survenant dans les 15 à 25 ans suivant l'infection initiale (syphilis tertiaire). La paralysie générale se manifeste par des troubles neurologiques variés : troubles cognitifs et mnésiques, confusion, troubles de l'humeur et du comportement (hypomanie, euphorie, irritabilité, modification de personnalité, labilité émotionnelle), délire de grandeur à type de mégalomanie, hallucinations. Ont aussi été décrites des anomalies pupillaires (signe d'Argyll-Robertson: abolition du réflexe photomoteur direct avec persistance du réflexe photomoteur consensuel et conservation du réflexe lors de l'accommodation-convergence), une dysarthrie et des « trémulations » des mains, faciales ou linguales. Des manifestations atypiques oligosymptomatiques sont de plus en plus fréquemment observées : crises comitiales, céphalées chroniques, paralysie faciale périphérique, surdité, atrophie optique isolée ou ataxie cérébelleuse.

2.4. Diagnostic bactériologique

TP ne se cultive pas *in vitro*. Le diagnostic de la syphilis repose sur des examens directs et indirects sérologiques.

2.4.1. Diagnostic direct

L'examen direct au microscope à fond noir permet d'identifier les bactéries spiralées évocatrices de TP, à partir du chancre, des plaques muqueuses extrabuccales, des syphilides cutanées érosives ou de la ponction ganglionnaire.

La présence de spirochètes saprophytes dans la cavité buccale, rend ininterprétable l'examen direct dans cette localisation.

L'examen au microscope n'est cependant pas réalisable partout car il nécessite un matériel adapté et du personnel expérimenté. De plus, s'agissant d'un test manuel, la sensibilité et la spécificité sont opérateur-dépendant et il ne permet pas de distinguer les différentes espèces de tréponèmes.

Les autres tests (immunofluorescence directe, PCR, culture après inoculation chez le lapin, coloration argentique sur biopsie) ne sont pas de pratique courante [32].

2.4.2. Diagnostic indirect sérologique

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

Ces tests ne permettent pas de différencier entre elles les souches de tréponèmes, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats chez les personnes originaires des pays où les tréponématoses non vénériennes (pian, bejel, pinta) sont endémiques [33].

2.4.2.1. Les tests non tréponémiques (TNT)

Il s'agit de tests manuels, fondés sur une réaction d'agglutination passive. L'antigène utilisé est d'origine cardiolipidique. Ils sont sensibles mais non spécifiques. Ils se négativent le plus souvent après traitement et ne sont alors positifs que pour les syphilis actives. Il est donc nécessaire d'avoir un résultat quantitatif du TNT pour faire la distinction entre une syphilis active et une cicatrice sérologique et pour suivre l'efficacité du traitement le cas échéant. Ils peuvent parfois se négativer en l'absence de traitement dans les syphilis tardives. On en

dénombrer deux : VDRL (Veneral Disease Research Laboratory) et RPR (Rapid Plasma Reagin). Le VDRL est le plus utilisé en pratique courante.

2.4.2.2. Les tests tréponémiques (TT)

Ces tests détectent des anticorps dirigés contre des antigènes du tréponème. Ils sont plus spécifiques mais ne permettent pas de distinguer une syphilis active d'une syphilis guérie (ils restent le plus souvent positifs après traitement). Ils comportent des tests :

- Manuels, utilisant des techniques d'agglutination (TPHA pour *Treponema pallidum* Hemagglutination Assay, TPPA pour *Treponema pallidum* Particle Agglutination test) et de fluorescence (FTA pour Fluorescent Treponemal Antibody). Le TPHA est le plus utilisé en pratique courante.
- Et automatiques, immuno-enzymatiques (test ELISA pour Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ou apparentés comme l'EIA pour Enzyme ImmunoAssays ou la CMIA pour Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmunoAssay).

2.4.2.3. Interprétation des sérologies

L'interprétation des sérologies de la syphilis doit toujours se faire en tenant compte de l'examen clinique et des sérologies antérieures, si elles existent. Le premier test à se positiver dans la syphilis primaire est le FTA vers le 7^{ème} jour du chancre, puis le TPHA vers le 10^{ème} jour et enfin, le VDRL vers le 15^{ème} jour du chancre.

Les titres d'anticorps augmentent progressivement jusqu'à atteindre leur maximum entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois de la maladie (cette période correspond à la syphilis secondaire lorsqu'il existe des signes cliniques) ; ils redescendent ensuite spontanément et lentement au cours des années lorsque la syphilis n'est pas traitée.

Le TPHA reste, le plus souvent, à des taux élevés (d'où l'absence d'intérêt de ce test dans la surveillance d'une syphilis traitée). Les titres du FTA et du VDRL diminuent plus rapidement, le plus souvent sans se négativer.

	TPHA +	TPHA -
VDRL +	<ul style="list-style-type: none"> • syphilis active après le 15^{ème} jour du chancre • tréponématose endémique active • tréponématose (syphilitique ou endémique) récemment guérie 	Absence de tréponématose (faux positif) : <ul style="list-style-type: none"> - infections bactériennes, virales ou parasitaires - maladies immunologiques (lupus, antiphospholipides, gammopathie monoclonale) - néoplasies - grossesse
VDRL -	<ul style="list-style-type: none"> • syphilis précoce active (chancre à J10-J15) • tréponématose (syphilitique ou endémique) guérie • syphilis tertiaire non traitée après plusieurs années d'évolution 	<ul style="list-style-type: none"> • absence de tréponématose • syphilis récente (inoculation < 1 mois) • syphilis traitée précocément et guérie

Tableau 1 : Interprétations possibles du TPHA-VDRL. Source : N. Dupin [16].

2.4.3. Stratégies diagnostiques

En pratique, avant le dernier avis de la HAS publié en mai 2015 [34], le dépistage et le diagnostic de la syphilis reposaient sur la réalisation concomitante d'un test tréponémique (TPHA, FTA ou EIA) et d'un test non tréponémique (VDRL ou RPR).

En confirmation, si au moins un des deux tests de dépistage était positif, un titrage devait être pratiqué sur les deux tests.

Désormais, l'association systématique TPHA-VDRL est aujourd'hui remplacée par un test automatisé (ELISA/EIA/CIA) qualitatif et, si ce dernier est positif, un VDRL est pratiqué pour confirmer le diagnostic. Son titre doit être impérativement quantifié car la réponse au traitement est jugée sur la décroissance de ce paramètre. Cette stratégie permet un gain de temps et une réduction du risque d'erreur lié à l'interprétation du résultat.

L'intérêt du dosage des IgM est extrêmement limité. Le FTA IgM est peu sensible ; sa positivité n'implique pas une infection récente. Elle est toutefois corrélée à l'évolutivité de l'infection quelle que soit son ancienneté.

Diagnostic de la syphilis

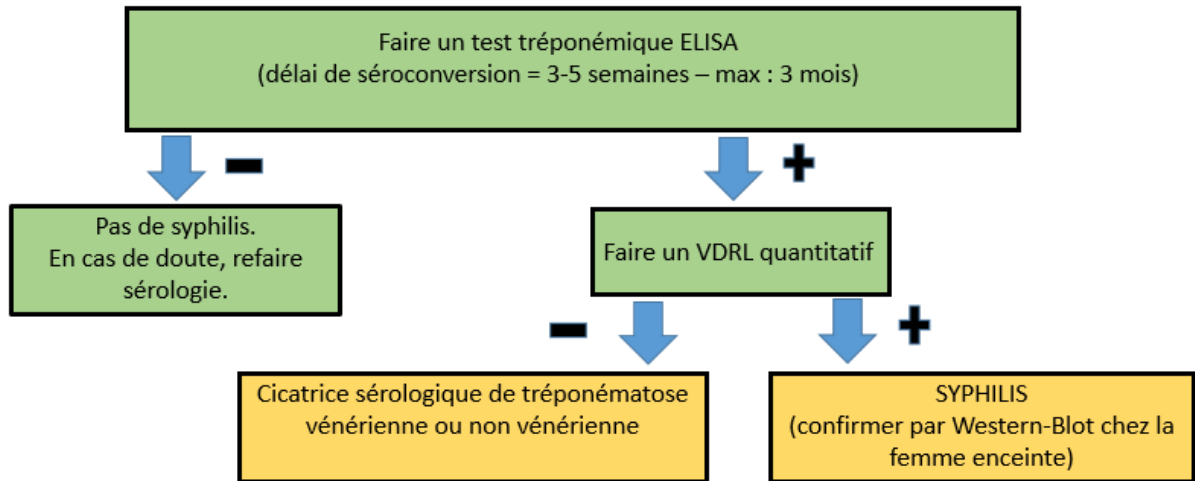


Figure 2 : Algorithme de diagnostic de la syphilis. Source : HAS 2015 [34].

Dans la majorité des cas, le TPHA et le VDRL sont nécessaires et suffisants. Compte tenu d'un retard à l'apparition des anticorps par rapport à la clinique, les deux tests peuvent être négatifs au tout début du chancre (environ 10 % des cas).

En cas de forte suspicion clinique et de sérologie négative, les tests doivent être répétés une à deux semaines plus tard.

Dans tous les cas, si la suspicion clinique est forte, le traitement doit être systématique [16].

2.4.4. Réalisation de la ponction lombaire

2.4.4.1. Indications de la ponction lombaire

La réalisation d'une ponction lombaire doit être discutée dans les cas suivants [23]:

- en cas d'anomalie de l'examen neurologique compatible avec une neurosyphilis ;
- en cas d'anomalie ophtalmologique, uvéite, rétinite ;
- en cas de signes auditifs ;
- en cas d'allergie à la pénicilline : la mauvaise diffusion des tétracyclines empêche de recommander ces dernières dans le traitement alternatif des syphilis tardives sans avoir vérifié au préalable la normalité du liquide céphalorachidien ;
- en cas d'échec thérapeutique, clinique ou sérologique ;

- pour certains auteurs, en cas de séropositivité VIH, quel que soit le degré d'immunodépression, et pour d'autres, en cas de chiffre bas des CD4 (moins de 350/mm³) ou en cas de VDRL élevé (supérieur à 32). Cette indication n'est pas basée sur des études contrôlées ;
- en cas de syphilis tertiaire non neurologique.

2.4.4.2. Interprétation de la ponction lombaire

En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique évocateurs d'une neurosyphilis, associés à une sérologie de la syphilis positive dans le sang, le diagnostic de certitude repose sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec réalisation d'une sérologie syphilis, mais son interprétation est difficile.

Dans le LCR, le diagnostic de neurosyphilis se fait par [30, 35, 36] :

- Un VDRL positif (très bonne spécificité mais sensibilité de 50 %). Cependant, ce test est négatif dans 30 à 50 % des cas de neurosyphilis tardives ;
- Une hyperprotéinorachie > 0,45 g/L. Mais dans la neurosyphilis parenchymateuse ou démence paralytique, 25 % des patients ont une protéinorachie ≤ 0,45 g/dL ;
- Une pléiocytose à prédominance de lymphocytes et/ou > 5 lymphocytes/mL. Chez les patients présentant une neurosyphilis parenchymateuse, le nombre moyen de cellules est 25-75/mL.

Les deux paramètres, hyperprotéinorachie et pléiocytose, ne sont ni sensibles ni spécifiques et la triade VDRL positif, hyperprotéinorachie et pléiocytose n'est observée que dans 10 % des neurosyphilis.

De plus, l'interprétation du LCR est particulièrement difficile chez les patients séropositifs VIH qui ont souvent, à l'état basal, une réaction lymphocytaire méningée indépendamment de toute infection syphilitique.

Un TPHA ou un FTA positif dans le LCR pourrait ne pas être une neurosyphilis en raison d'un transfert passif d'anticorps anti-tréponémiques à travers la barrière encéphalique. Ainsi, leur positivité dans le LCR ne peut affirmer une neurosyphilis, mais s'ils sont négatifs dans le LCR, ils éliminent ce diagnostic.

Enfin, il n'y a pas de relation entre le titre du VDRL sérique et le titre du VDRL dans le LCR du fait d'une synthèse intrathécale de VDRL. Ainsi un VDRL positif dans le LCR avec des antécédents de syphilis confirme la neurosyphilis, quel que soit le stade.

TPHA	VDRL ou FTA abs	
+	+	neurosyphilis confirmée
+	-	neurosyphilis présumée
-	-	absence de neurosyphilis

Tableau 2 : Interprétations du TPHA-VDRL dans le LCR. Source : Pilly 2016 [36].

2.5. Syphilis congénitale

2.5.1. Transmission mère-enfant

La transmission du spirochète est transplacentaire et s'effectue classiquement après 16 à 18 semaines d'aménorrhée. Le risque de transmission materno-fœtale de l'infection est estimé entre 30 à 60 % en l'absence de traitement.

La probabilité de transmission est directement liée au stade de la syphilis maternelle pendant la grossesse ou au stade de la grossesse au moment de la contamination.

En cas de syphilis maternelle précoce, le taux de transmission mère-foetus peut aller jusqu'à 80 % alors que, pour la syphilis tardive, le risque diminue [37].

Dans une revue de la littérature, Gomez *et al* [38] ont tenté d'établir des estimations des issues défavorables de la grossesse liées à la syphilis. Les estimations groupées ont montré que parmi les femmes enceintes syphilitiques non traitées, la perte fœtale et la mortinatalité étaient 21 % plus fréquentes, les décès néonataux 9,3 % plus fréquents et la prématurité ou le faible poids de naissance 5,8 % plus fréquents que chez les femmes non syphilitiques. Chez les nourrissons nés de mères atteintes de syphilis non traitées, 15 % présentaient des signes cliniques de syphilis congénitale. La seule étude qui estimait la mortalité infantile a montré une fréquence de 10 % plus élevée chez les nourrissons de mères syphilitiques.

2.5.2. Diagnostic positif

L'interprétation des sérologies de syphilis chez la femme enceinte peut être compliquée par l'existence de réactions faussement positives liées à la grossesse (elles sont dans ce cas de faible intensité et le plus souvent dissociées).

La recherche des IgM chez la femme enceinte, lorsqu'elle est positive, peut permettre de faire la distinction entre une syphilis ancienne guérie (taux d'anticorps résiduels) et une syphilis évolutive. Dans le doute, il ne faut pas hésiter

à traiter la patiente puis instaurer un suivi sérologique d'abord de la mère puis de l'enfant.

À la naissance, le nouveau-né a le même profil sérologique que sa mère du fait du passage passif des IgG maternelles à travers la barrière placentaire. Il faudra contrôler les sérologies de l'enfant afin de suivre la baisse progressive du taux des anticorps.

Les anticorps transmis passivement par la mère disparaissent en trois à six mois chez un enfant non infecté. Chez un enfant infecté et traité, les anticorps tréponémiques peuvent persister plus longtemps et seule la baisse significative du VDRL permet alors de suivre l'efficacité du traitement.

La recherche des IgM chez le nouveau-né, lorsqu'elle est positive, permet de faire la distinction entre passage passif d'anticorps maternels (IgG) et synthèse active d'IgM par le nouveau-né. Cependant une recherche des IgM négative à la naissance n'exclut pas le diagnostic de syphilis congénitale car la mère a pu être contaminée tardivement au cours de la grossesse [39].

TP doit être recherché au mieux par PCR ou immunohistochimie sur prélèvements de placenta et de cordon ombilical.

2.5.3. Prévention

En France, le dépistage doit être obligatoirement proposé en début de grossesse. Chez les mères à risque (immigrées, toxicomanes, prostituées, femmes ayant un antécédent d'IST), il est indispensable de le répéter au troisième trimestre.

2.6. Syphilis et VIH

En France, la part de patients co-infectés par une syphilis et le VIH était d'environ un quart en 2015 [11]. Une sérologie syphilitique au moins annuelle est recommandée chez les patients séropositifs VIH en cas de conduites sexuelles à risques [39].

L'infection par le VIH ne modifie pas significativement la présentation clinique de la syphilis précoce. Cependant, les chancres multiples seraient plus fréquents au stade de syphilis primaire et le chancre persisterait plus fréquemment lors de l'éruption de la syphilis secondaire [40].

Plusieurs études ont montré que le chancre syphilitique facilitait la transmission du VIH par perte d'intégrité de la muqueuse ou de la peau génitale ; le risque de contamination par le virus serait multiplié par cinq. Cette zone ulcérée voit affluer des lymphocytes CD4, cellules cibles du VIH. Il semble en outre, que les lipoprotéines constituant de TP induisent l'expression de récepteurs CCR5 sur les macrophages présents au niveau du chancre, facilitant ainsi la transmission du

VIH [41]. Les six mois suivant une exposition à TP seraient les plus à risque de voir se développer une infection à VIH.

L'interprétation de la sérologie est identique en cas de co-infection par le VIH avec, toutefois, une augmentation du risque de faux positif (absence de syphilis et sérologie « dissociée » VDRL+/TPHA-) et la possibilité d'authentiques syphilis avec des sérologies négatives.

L'infection VIH favoriserait l'atteinte neurologique durant la syphilis précoce mais la pratique d'une ponction lombaire systématique en présence du VIH n'est pas justifiée au stade précoce. En revanche, l'attitude en cas de syphilis latente tardive n'est pas consensuelle. Pour certains, elle est systématiquement justifiée en s'aidant éventuellement du titre du VDRL et du taux de CD4 ($< 350/\text{mm}^3$). Pour d'autres, le traitement est identique à celui des sujets non infectés par le VIH suivi d'une surveillance clinique et sérologique stricte [40].

Des études ont montré que lors d'une syphilis, la charge virale VIH augmentait tandis que le taux de CD4 avait tendance à décroître [42, 43].

2.7. Prise en charge de la syphilis

2.7.1. Traitements

La pénicilline G, reste le traitement de première ligne de la syphilis depuis les années 1940 : le tréponème y est constamment sensible et le taux tréponémicide est bas (une pénicillinémie $> 0.018 \text{ mg/L}$ est tréponémicide). En raison de la lenteur du cycle bactériologique de TP (30 à 33 heures) et de la nécessité d'assurer une bonne observance par une injection unique, la pénicilline retard est privilégiée, par voie IM ou IV.

Nous avons étudié les recommandations de la SFD (2016) ainsi que les recommandations de l'OMS (2016), du CDC (2015) et les recommandations européennes (2014) concernant le traitement de la syphilis [23, 44, 45, 46]. Celles-ci sont résumées dans les Tableaux 3, 4 et 5 en fonction du stade de syphilis et de la présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques.

Nous n'avons pas abordé les modalités de traitement de la syphilis en cours de grossesse.

Les sociétés savantes s'accordent sur le fait que le traitement doit être le même quel que soit le statut VIH et les traitements recommandés aux stades de syphilis précoce et tardif sont semblables entre les sociétés.

En cas de syphilis précoce, une seule injection IM de 2,4 millions d'unités (MU) de benzathine benzylpénicilline G (BPG) suffit.

En cas de syphilis tardive, trois doses de 2,4 MU de BPG sont indiquées, à une semaine d'intervalle. En raison du risque d'allergie immédiate (un accident légal

pour 100 000 injections), une surveillance du patient lors des trente premières minutes après l'administration doit être réalisée.

Cependant, **en présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques** :

- La SFD n'autorise aucune alternative thérapeutique à la pénicilline G à fortes doses (18-24 MU/jour) par voie intra-veineuse (IV) pendant 10 à 14 jours.
- Le CDC et les recommandations européennes proposent en 2^{ème} intention un traitement associant procaine pénicilline 1.2-2.4 MU/jour par voie IM et probenecid 500mg *per os*, 4 fois/jour pendant 10 à 14 jours.
- Les recommandations européennes proposent une 2^{ème} alternative à la pénicilline G : l'administration de ceftriaxone 1-2g/jour par voie IV pendant 10 à 14 jours.

Les recommandations diffèrent également **en cas d'allergie à la pénicilline** :

▪ Au stade de syphilis précoce :

- La doxycycline *per os* 200mg/j pendant 14 jours, est proposée par les quatre sociétés savantes mais la SFD ne recommande pas son utilisation chez le sujet séropositif VIH.
- L'azithromycine 2g, en une prise unique *per os* est proposée comme alternative à la pénicilline par les recommandations européennes et l'OMS tandis que le CDC émet des réserves sur son utilisation, en raison de nombreux échecs cliniques et résistances aux macrolides démontrés dans plusieurs zones géographiques des Etats-Unis. Ce traitement n'est pas non plus retenu par la SFD.
- L'OMS et le CDC proposent également l'administration alternative de ceftriaxone 1g/j par voie IM ou IV pendant 10 à 14 jours.
- Le CDC est le seul à proposer l'utilisation de tétracycline 500mg *per os* 4 fois/j pendant 14 jours.

▪ Au stade de syphilis tardive :

- La SFD est la seule à ne proposer aucune alternative à une désensibilisation orale à la pénicilline, même si l'OMS et les recommandations européennes l'envisagent également comme alternative de première intention.
- La doxycycline est proposée par les trois autres sociétés savantes.
- Le CDC propose en option thérapeutique supplémentaire l'emploi de tétracycline 500mg *per os*, 4 fois/j pendant 28 jours.

- En présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques, seul le CDC propose une alternative à la désensibilisation à la pénicilline : un traitement par ceftriaxone 2g/jour par voie IM ou IV pendant 10 à 14 jours, considérant que le risque d'allergie croisée entre céphalosporine de troisième génération et pénicilline est négligeable.

Société savante	Traitements recommandés	Patient allergique à la Pénicilline
SFD 2016 [23]	BPG 1 injection IM 2.4 MU	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 14j • si VIH+ : désensibilisation orale à la pénicilline
OMS 2016 [44]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : BPG 1 injection IM 2.4 MU • <u>2^{ème} intention</u> : procaïne pénicilline 1.2 MU/j IM 10-14j 	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 14j • ceftriaxone 1g/j IM 10-14j • azithromycine 2g <i>per os</i>
CDC 2015 [45]	BPG 1 injection IM 2.4 MU	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 14j • tétracyclines 500mg x4/j <i>per os</i> 14j • ceftriaxone 1-2g/j IM ou IV 10-14j • si observance médicamenteuse ou suivi non garantis : désensibilisation orale à la pénicilline
Recommandations européennes 2014 [46]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : BPG 1 injection IM 2.4 MU • <u>2^{ème} intention</u> : procaïne pénicilline 1.2 MU/j IM 10-14j 	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 14j • azithromycine 2g <i>per os</i>

Tableau 3 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis précoce.

Société savante	Traitements recommandés	Patient allergique à la Pénicilline
SFD 2016 [23]	BPG 3 injections IM 2.4 MU à 1 semaine d'intervalle	Aucune alternative à une désensibilisation orale à la pénicilline
OMS 2016 [44]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : BPG 3 injections IM 2.4 MU à 1 semaine d'intervalle • <u>2^{ème} intention</u> : procaïne pénicilline 1.2 MU/j IM 20j 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : désensibilisation orale à la pénicilline • <u>2^{ème} intention</u> : doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 30j
CDC 2015 [45]	BPG 3 injections IM 2.4 MU à 1 semaine d'intervalle	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 28j • tétracyclines 500mg x4/j <i>per os</i> 28j • Sujet VIH+ : désensibilisation orale à la pénicilline
Recommandations européennes 2014 [46]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : BPG 3 injections IM 2.4 MU à 1 semaine d'intervalle • <u>2^{ème} intention</u> : procaïne pénicilline 1.2 MU/j IM 17-21j 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : désensibilisation orale à la pénicilline • <u>2^{ème} intention</u> : doxycycline 200mg/j <i>per os</i> 21-28j

Tableau 4 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis tardive.

Société savante	Traitements recommandés	Patient allergique à la Pénicilline
SFD 2016 [23]	pénicilline G IV 20 MU/j 10-15j	Aucune alternative à une désensibilisation orale à la pénicilline
OMS 2016 [44]	Non précisé	Non précisé
CDC 2015 [45]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : pénicilline G IV 18-24 MU/j 10-14j • <u>2^{ème} intention</u> : procaïne penicilline G 2.4 MU/j IM + probenecid 500mg x4/j <i>per os</i> 10-14j 	ceftriaxone 2g/j IM ou IV 10-14j (données limitées)
Recommandations européennes 2014 [46]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>1^{ère} intention</u> : pénicilline G IV 18-24 MU/j 10-14j • <u>2^{ème} intention</u> : <ul style="list-style-type: none"> - ceftriaxone 1-2g/j IV 10-14j - procaïne penicilline G 1.2-2.4 MU/j IM + probenecid 500mg x4/j <i>per os</i> 10-14j 	Aucune alternative à une désensibilisation orale à la pénicilline

Tableau 5 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la syphilis, en présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques.

2.7.2. Suivi

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la clinique et la décroissance du VDRL quantitatif, contrôlée à 3, 6, 12 et 24 mois. Son titre doit être divisé par 4 (2 dilutions) au 6^{ème} mois, et idéalement être négatif à 1 an (en cas de syphilis primaire) ou à 2 ans (syphilis secondaire). Mais la diminution de ces paramètres peut être plus lente ; l'absence de diminution du VDRL à 1 an a été rapportée chez 15 % des patients, malgré un traitement bien conduit et la résolution des signes cliniques [40]. Une ré-ascension du VDRL d'au moins 2 dilutions témoigne d'une réinfection et il est alors recommandé de traiter une seconde fois.

En cas de neurosyphilis, la SFD [23] propose une PL de contrôle à six semaines puis tous les six mois jusqu'à normalisation. En principe, une diminution de deux dilutions du VDRL est attendue à 6 mois et une négativation à 2 ans. La pléiocytose disparaît plus rapidement (90 % de normalisation à 1 an) que l'hyperalbuminorachie.

2.8. Organisation du dépistage et des réseaux de surveillance en France

2.8.1. Organisation du dépistage

Le dépistage de la syphilis et des autres IST peut être réalisé lors d'une consultation de médecine générale mais également dans les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD), présents dans chaque département. Depuis le 1^{er} janvier 2016, Les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et les Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) ont fusionné pour former les CeGIDD.

Tout patient ayant une IST doit bénéficier d'un dépistage VIH et des autres IST.

En France, dans son rapport de 2007, la HAS recommande [33] :

- Le dépistage de la syphilis acquise :
 - en cas de suspicion clinique de syphilis ;
 - chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise ;
 - chez les travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés, fellation comprise ;
 - chez les personnes fréquentant les travailleurs du sexe et ayant des rapports non protégés (fellation comprise) ;
 - devant toute IST ;
 - chez les personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires par an ;

- chez les migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud) ;
- lors d'une incarcération ;
- après un viol.

▪ Le dépistage de la syphilis congénitale :

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

Le dépistage des partenaires sexuels d'un sujet atteint de syphilis est essentiel pour éviter la réinfection du cas index, pour interrompre la propagation de l'infection dans la communauté et pour prévenir l'apparition de complications liées à une infection non traitée.

En France, l'obligation de déclarer la syphilis a été levée en 2000 et la procédure de notification des sujets contacts ne fait pas intervenir les services de santé comme dans d'autres pays (Canada, États-Unis). Le secret médical, condition nécessaire à la confiance des malades, est réglementé par l'article 226-13 du Code Pénal, faisant ainsi de sa violation un délit pénal.

Néanmoins, il apparaît dans la pratique que le respect de cette obligation est loin d'être chose aisée et place le médecin dans une situation éthiquement compliquée. Confronté à un patient atteint de VIH ou d'une autre IST avec risque de contamination de ses partenaires, la loi n°2001-616 du 11 juillet 2001 (article 75) donne obligation au médecin de demander à son patient atteint d'IST d'avertir ses partenaires sexuels de consulter un médecin afin qu'ils soient pris en charge.

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins, rappelle que la séropositivité pour le VIH ou une autre IST n'est pas un critère d'exception au secret, le risque de contamination par les IST ne constituant pas un péril imminent. Dans ces conditions, l'infraction de non-assistance à personne en péril ne peut être énoncée [47].

2.8.2. Organisation des réseaux de surveillance

Les premiers dispensaires antivénériens (DAV) ont été créés en 1916 par le professeur Alfred Fournier « dans le but d'éradiquer le péril vénérien qui risquait de "réduire les qualités de la race française" ». Il s'agissait, pour le professeur, de proposer « des établissements aux consultations nombreuses, gratuites, faciles d'accès, ouvertes à des heures où l'ouvrier puisse s'y rendre sans préjudice pour son travail et pour sa bourse » [48].

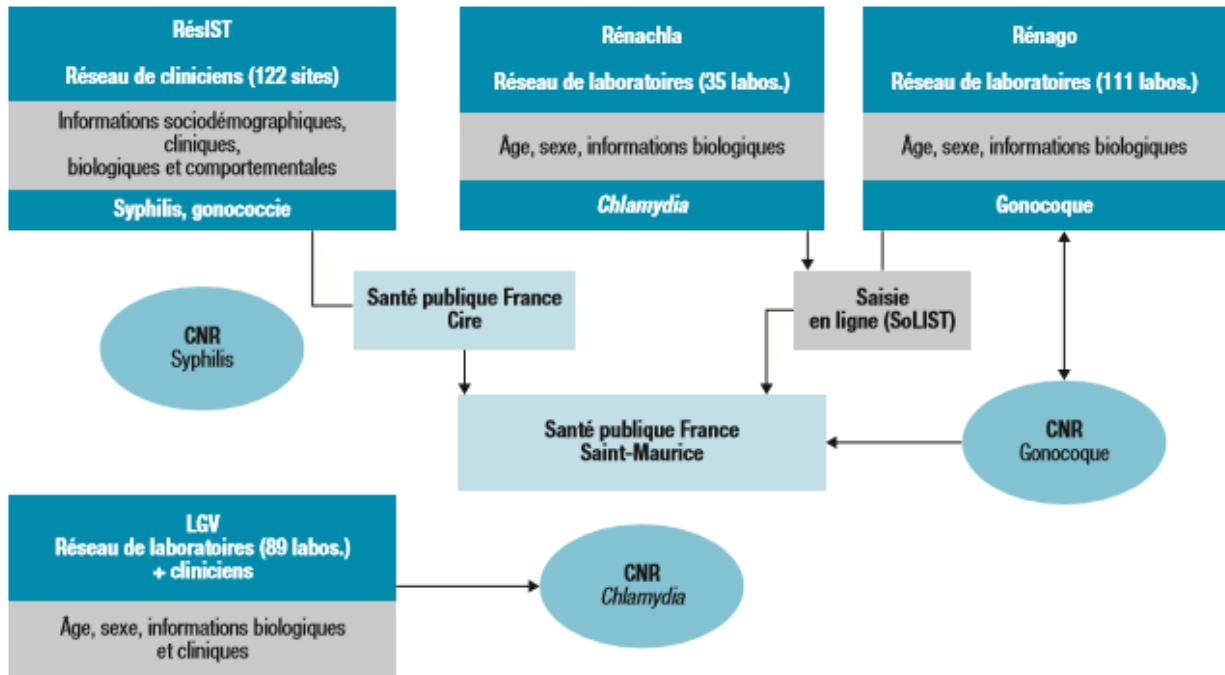
Depuis la suppression de la déclaration obligatoire en 2000, la surveillance épidémiologique des IST bactériennes biologiquement confirmées repose sur des réseaux volontaires de surveillance (Figure 3).

Le réseau de cliniciens « RésIST », coordonné par Santé publique France, contribue à la surveillance des syphilis précoces et des gonococcies. Le recueil de données démographiques, cliniques, biologiques et comportementales repose sur différents lieux de diagnostic (CeGIDD, consultations hospitalières de dermatologie, de maladies infectieuses ou de médecine interne, cabinets de médecine libérale...). Ce réseau s'appuie sur l'expertise du Centre national de référence (CNR) de la syphilis et du CNR des gonocoques.

Les LGV rectales (infections dues à une souche particulièrement invasive de *Chlamydiae trachomatis*, de sérovar L) et les infections rectales à *Chlamydia* non L sont surveillées via un réseau de laboratoires coordonné par le CNR des infections à *Chlamydia*, qui recueille des données biologiques et démographiques. Ces informations sont complétées auprès des cliniciens prescripteurs par des données cliniques et comportementales.

Les réseaux de laboratoires « Renachla » et « Rénago », coordonnés par Santé publique France concourent respectivement à la surveillance des infections à *Chlamydia* et des gonococcies, en transmettant des données démographiques et biologiques des cas diagnostiqués.

Le CNR des gonocoques joue un rôle majeur dans la surveillance des résistances, en étant destinataire des souches de gonocoques identifiées par une partie des laboratoires du réseau Rénago [11].



LGV : lymphogranulomatose vénérienne

Cire : Cellule d'intervention en région, Santé publique France

CNR : Centre national de référence.

Figure 3 : Organisation de la surveillance des IST en France. Source : Santé publique France [11].

3. ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE SYPHILIS AU CENTRE HOSPITALIER DE PERIGUEUX

3.1. Objectifs

La recrudescence de la syphilis en France depuis le début des années 2000 a été démontrée par les données issues des bulletins nationaux des réseaux de surveillance des IST. L'impression des différents acteurs de santé était que la Dordogne n'échappait pas à ce constat mais celle-ci n'a jamais été confirmée par une analyse épidémiologique. En effet, depuis la mise en route de la surveillance, seul un centre de Dordogne a effectué une déclaration de cas en 2012. L'hypothèse de recherche était que le CHP n'avait pas été épargné par l'épidémie de syphilis. En l'absence de données recueillies par la Cire Nouvelle-Aquitaine de Santé Publique France, notre question de recherche était l'étude des cas de syphilis diagnostiqués au CHP dans les années 2000.

3.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail était de décrire les cas de syphilis depuis la recrudescence de la maladie, au CHP, en étudiant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques.

3.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- De comparer les cas diagnostiqués au CHP aux données épidémiologiques nationales.
- D'évaluer les pratiques professionnelles au CHP concernant la réalisation du dépistage de la syphilis, l'interprétation des sérologies et les modes de prises en charge.
- D'évaluer l'efficacité de la prise en charge des cas de syphilis au CHP (traitement et suivi sur 2 ans).

3.2. Méthode et patients

3.2.1. Caractéristiques de l'étude

3.2.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, uni-centrique, d'une cohorte rétrospective de patients pour lesquels il a été porté un diagnostic de syphilis entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014 au CHP.

3.2.1.2. Lieu de l'étude

Le CHP est situé dans le département de la Dordogne en région Nouvelle-Aquitaine.

Le CDAG est à la disposition du public au sein du CHP depuis 1988. Depuis mars 2017, il est devenu un CeGIDD.

Dans le cadre de la mission sanitaire qui lui est dévolue, le CHP assure la prise en charge ambulatoire des détenus de la Maison d'Arrêt de Périgueux et du Centre de Détention de Neuvic sur l'Isle au sein d'Unités de Consultations et de Soins Ambulatoires (UCSA) en milieu pénitentiaire.

3.2.1.3. Sélection des patients

Les patients ont été extraits à partir des logiciels utilisés par le laboratoire du CHP, STATWEB® pour la période allant du 03/04/01 au 01/10/13 et HEXALIS® du 01/10/13 au 31/12/14 sur la base des TPHA positifs (> 1/80).

Les sérologies réalisées provenaient des patients hospitalisés, des passages aux urgences, des consultations, du CDAG ou des UCSA.

La période de recrutement de l'échantillon débutait le 3 avril 2001, date de mise en fonctionnement du logiciel STATWEB®. Les patients étaient inclus jusqu'au 31 décembre 2014, laissant un délai suffisant de deux ans pour évaluer le suivi.

Les critères d'inclusion étaient :

- Séropositivité pour le TPHA
- Et un diagnostic de syphilis symptomatique ou latente porté sur des arguments cliniques et sérologiques.

Les doublons de patients étaient éliminés ; les sérologies réalisées à plusieurs reprises pour un même patient étaient examinées jusqu'à la fin de la période d'étude afin de détecter d'éventuelles recontaminations.

Les critères d'exclusion étaient :

- Un diagnostic de cicatrice sérologique : patient avec un antécédent de syphilis traitée, notifié dans le dossier **ou** patient avec TPHA positif et VDRL négatif sans symptomatologie évocatrice d'une infection évolutive.
- Un diagnostic différentiel de syphilis (lupus, maladie de Lyme).
- Un diagnostic incertain de syphilis par le médecin hospitalier ayant interprété les résultats avec notification au médecin traitant de contrôler la sérologie.
- La non-interprétation des résultats sérologiques TPHA + et VDRL + par les médecins prescripteurs (aucune mention d'un antécédent de syphilis, d'un diagnostic de syphilis ou d'un traitement en ce sens dans le courrier de sortie ni dans le dossier médical informatique ou papier).

3.2.2. Recueil de données

Les données ont été recueillies grâce à différents moyens :

- Le dossier patient informatisé par le logiciel informatique DxCare® mis en fonctionnement sur le CHP en 2007.
- Le dossier médical sur support papier:
 - pour les cas ayant été dépistés entre 2001 et 2007, avant l'informatisation des données médicales.
 - pour les cas ayant consulté au CDAG, aux UCSA ou hospitalisés en Psychiatrie, ces structures n'utilisant pas de support informatique.

L'analyse des dossiers médicaux a été effectuée par une seule examinatrice afin d'assurer un recueil uniforme et un accès limité aux données nominatives.

3.2.2.1. Données socio-démographiques

Nous avons relevé les données suivantes :

- L'âge au moment de l'infection,
- Le sexe,
- L'orientation sexuelle des patients masculins : Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) ou avec des femmes (HSF) ou orientation sexuelle inconnue,
- Le service de soins prescripteur de la sérologie.

3.2.2.2. L'infection syphilitique

Afin de caractériser les épisodes de syphilis, les données suivantes ont été relevées :

- Le titre du VDRL au diagnostic
- Les manifestations cliniques révélatrices de la syphilis : chancres, éruptions cutanées, adénopathies, signes généraux, symptômes neurologiques ou ophtalmologiques.
- Stade de la syphilis :
 - Syphilis primaire (SP) si un chancre était décrit.
 - Syphilis primo-secondaire (SPS) si un chancre était associé à une éruption cutanée.
 - Syphilis secondaire (SS) avec présence de manifestations cutanéomuqueuses.
 - Syphilis latente précoce (SLP) et syphilis latente tardive (SLT) pour les cas asymptomatiques présentant une sérologie TPHA/VDRL positive et dont la dernière sérologie négative datait de moins de 1 an (SLP) ou de plus de 1 an (SLT).
 - Syphilis tertiaire.

Les syphilis primaires, primo-secondaires, secondaires et latentes précoces étaient classées en syphilis précoces ; les syphilis latentes tardives en syphilis tardives.

Pour les cas de syphilis accompagnés de signes neurologiques, la réalisation d'une ponction lombaire était recherchée ; le diagnostic de neurosyphilis était porté uniquement sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien : protéinorachie > 0.5 g/L, pléiocytose > 20 cellules/mm³, TPHA et VDRL positifs.

Si une autre IST était diagnostiquée en même temps que la syphilis, celle-ci était relevée.

3.2.2.3. Antécédents d'IST

Nous avons recherché si les patients avaient déjà présenté un ou plusieurs antécédents d'IST parmi VIH, syphilis, gonococcie, herpès génital, lymphogranulomatose vénérienne, infection à *Chlamydiae Trachomatis*.

Parmi les séropositifs VIH, nous avons relevé le statut immuno-virologique (taux de lymphocytes T CD4 et charge virale plasmatique), la prise ou non d'un traitement antirétroviral au moment de l'épisode syphilitique.

3.2.2.4. Traitement et suivi des cas de syphilis

Le type de traitement administré était relevé (molécule utilisée, posologie, durée, voie d'administration) ainsi que le lieu de prise en charge (hospitalier, externe ou mixte).

Concernant le suivi, les recommandations françaises [23] préconisent un examen clinique et un dosage du VDRL à 3, 6, 12 et 24 mois. Le traitement est considéré comme efficace si le titre du VDRL est divisé par 4 (2 dilutions) à 3-6 mois et s'il se négative en 1 an pour une syphilis primaire et 2 ans pour une secondaire.

Pour les cas de syphilis n'ayant eu aucun suivi clinique ou sérologique au CHP, nous avons contacté les médecins traitants afin de savoir si un suivi avait été réalisé en externe.

La disparition des signes cliniques chez les cas symptomatiques a été recherchée.

En raison du faible nombre de cas de syphilis respectant rigoureusement le suivi recommandé, nous avons pris comme critère d'efficacité du traitement la décroissance du titre du VDRL d'un facteur au moins égal à 4 (2 dilutions) :

- A M3 même si le taux de VDRL à M6 n'était pas renseigné ou
- Après le 6^{ème} mois de traitement pour les cas n'ayant eu qu'un seul contrôle du taux de VDRL (à M6 ou M12).

L'absence de division du titre VDRL d'un facteur 4 dans les 12 mois ou son augmentation d'un facteur au moins égal à 4 dans les 12 mois (sans diminution initiale satisfaisante) classaient les cas en échec thérapeutique.

L'augmentation du taux de VDRL d'un facteur au moins égal à 4 après 6 mois et après une efficacité initiale du traitement était assimilée à une réinfection.

3.2.3. Analyse statistique

Le support numérique utilisé pour le recueil de données et leur analyse a été un tableur Excel 2013. La description des données quantitatives a été faite à l'aide de la médiane et de la moyenne ; les données qualitatives ont été analysées par leur fréquence et leur pourcentage.

3.3. RESULTATS

3.3.1. Sélection de la cohorte de patients

Les logiciels STATWEB® et HEXALIS® ont permis de dépister 758 TPHA positifs durant la période d'étude, entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014.

Nous avons éliminé les TPHA positifs effectués à plusieurs reprises pour un même patient, permettant de sélectionner 313 patients.

Enfin, après analyse de ces 313 dossiers médicaux, nous avons répertorié 62 cas de syphilis au CHP, selon les critères d'exclusion précédemment décrits. Ce nombre correspond à 59 patients ayant présenté une syphilis et trois cas de réinfection durant l'étude (Figure 4).

Nous avons comptabilisé 20 sérologies syphilitiques positives (TPHA + et VDRL +), non interprétées ou considérées comme des cicatrices sérologiques (sans antécédent répertorié de syphilis dans le dossier du patient) chez des personnes âgées qui présentaient des symptômes neurologiques (troubles du comportement, troubles cognitifs).

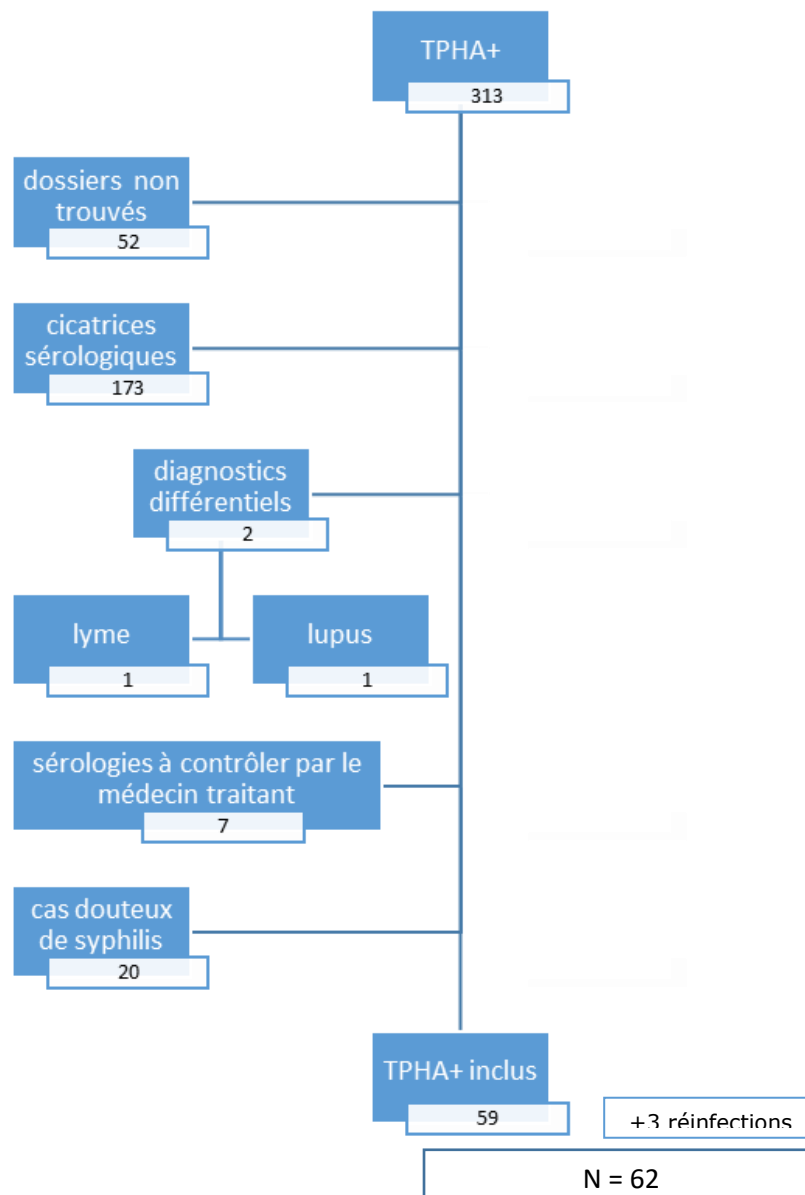


Figure 4 : Organigramme présentant la sélection de la cohorte de patients à partir des TPHA + dépistés entre 2001 et 2014.

Concernant le diagnostic différentiel de lupus que nous avons exclu, il s'agissait d'une patiente de 22 ans, hospitalisée pour exploration d'arthralgies avec altération de l'état général. La sérologie syphilitique retrouvait TPHA à 1/80 et VDRL à 1/32. Il s'agissait d'une sérologie syphilitique inversée, à intégrer dans le syndrome des anti-phospholipides biologique.

3.3.2. Nombre de cas de syphilis par année

Entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014, 62 cas de syphilis ont été répertoriés au CHP. Le nombre de cas a globalement augmenté au cours de la période d'étude, avec deux pics de fréquence en 2011 et 2013 (Figure 5).

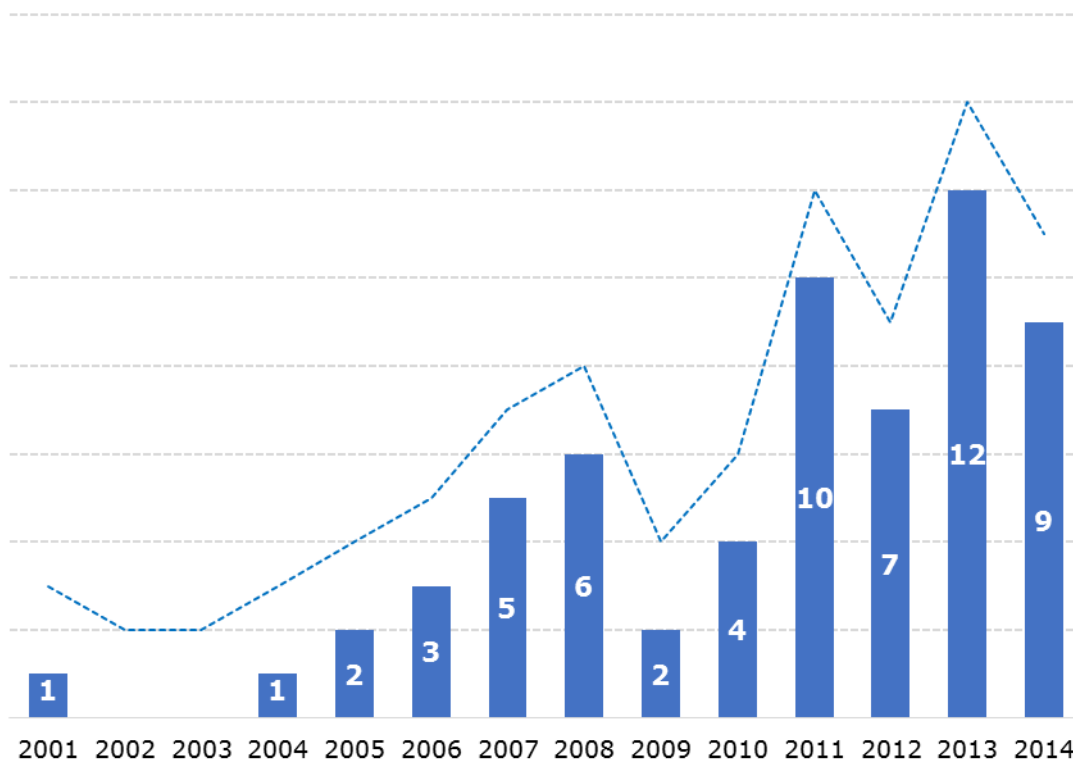


Figure 5 : Evolution du nombre de cas de syphilis par année.

3.3.3. Répartition des cas de syphilis selon le lieu du diagnostic

Ces 62 cas de syphilis ont été diagnostiqués dans 11 structures et/ou services du CHP. Les services des Urgences, de Pédiatrie, ORL, Gynécologie, Gastro-entérologie et Psychiatrie ont diagnostiqué chacun 1 cas, la Neurologie - 4 cas, les UCSA - 7 cas, le CDAG - 13 cas, la Dermatologie - 15 cas et enfin le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, 17 cas (Figure 6).

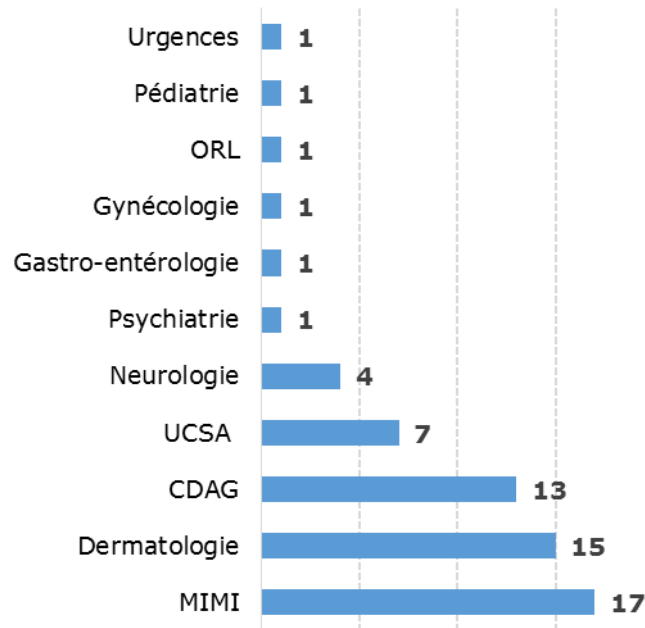


Figure 6 : Répartition des cas de syphilis selon le lieu du diagnostic.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

UCSA : Unités de Consultations et de Soins Ambulatoires

CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

MIMI : Médecine Interne et Maladies Infectieuses

3.3.4. Données épidémiologiques

3.3.4.1. Sexe

La population est représentée par 56 hommes (90 %) et six femmes (10 %), (Figure 7).

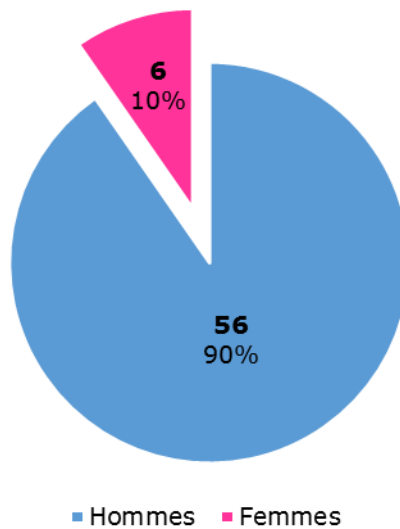


Figure 7 : Répartition des cas de syphilis selon le sexe.

3.3.4.2. Age

La médiane d'âge des cas de syphilis lors du diagnostic était 36 ans. Le plus jeune de l'étude avait 17 ans et le plus âgé 71 ans.

La médiane d'âge des femmes était 25,5 ans. Celle des hommes était 37,5 ans.

Sept cas étaient âgés de 60 ans ou plus.

La répartition des cas de syphilis par tranche d'âge et sexe est détaillée dans la Figure 8.

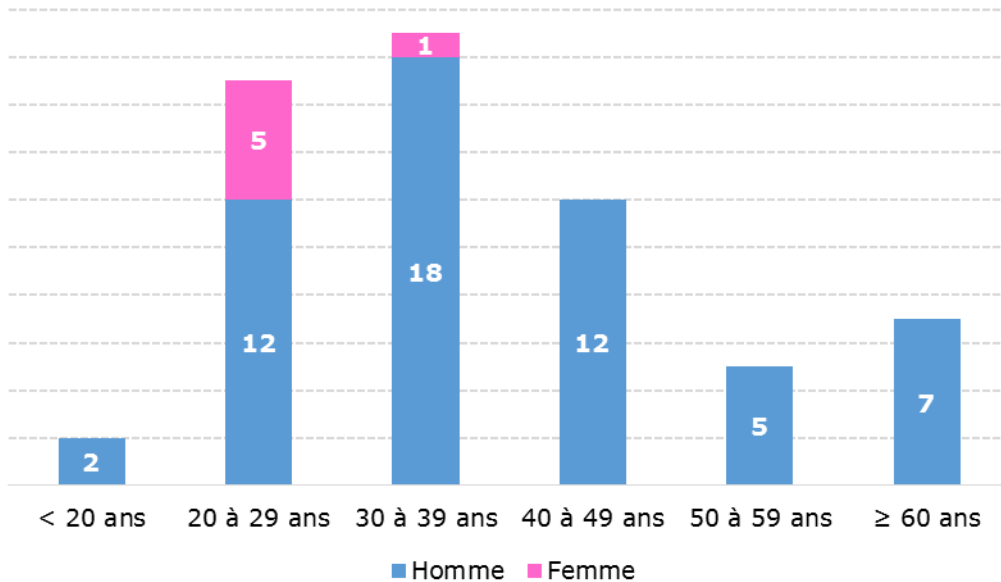


Figure 8 : Répartition des cas de syphilis par tranche d'âge et sexe.

3.3.4.3. Orientation sexuelle des patients masculins

Parmi les 56 hommes de notre étude, 22 étaient des HSH (39 %), sept étaient des HSF (13 %). L'orientation sexuelle était inconnue pour 27 hommes (48 %). Ces données sont résumées dans la Figure 9.

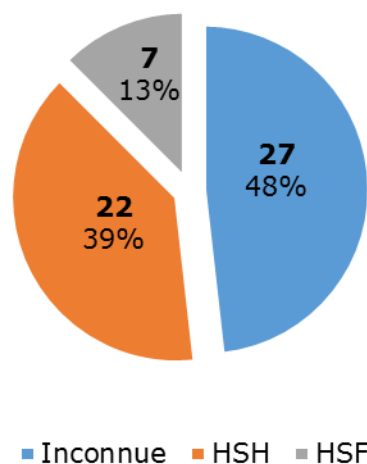


Figure 9 : Répartition des patients masculins selon leur orientation sexuelle.

3.3.4.4. Antécédents d'IST

Parmi les 62 cas de syphilis, 25 (40 %) avaient un antécédent d'IST autre que l'épisode actuel de syphilis :

- 17 cas (27 %) avaient un seul antécédent d'IST,
- Six cas (10 %) avaient deux antécédents d'IST distinctes,
- Deux cas (3 %) trois antécédents d'IST distinctes (Figure 10).

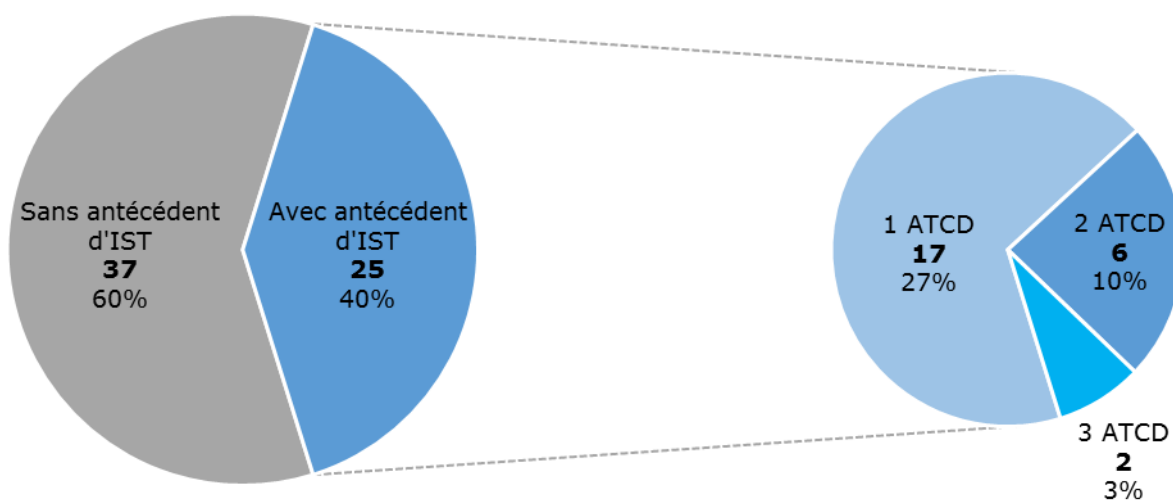


Figure 10 : Antécédents d'IST (autres que l'épisode actuel de syphilis).

Les IST rencontrées dans les antécédents des cas de syphilis étaient les suivantes : 21 infections VIH, neuf syphilis, deux gonococcies, une chlamydie, une lymphogranulomatose vénérienne et une infection génitale à HSV (Figure 11).

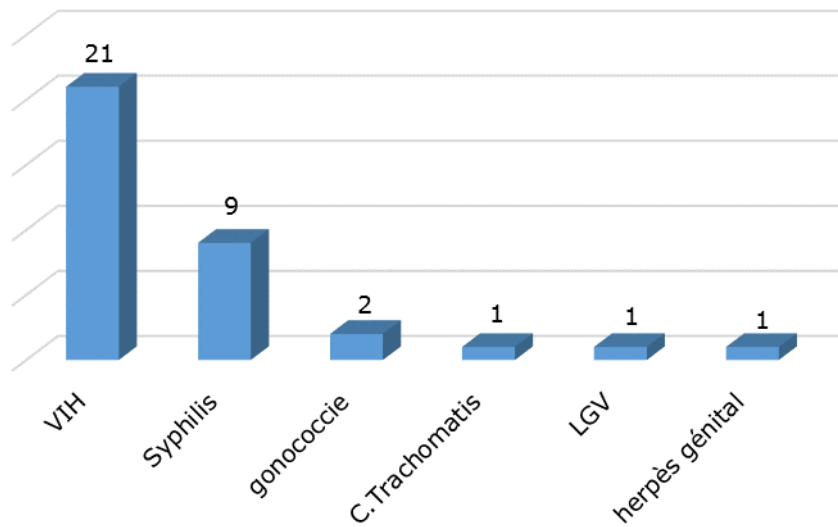


Figure 11 : Types d'IST (autres que l'épisode actuel de syphilis).

Neuf cas avaient déjà présenté un épisode de syphilis traitée et guérie, ce qui représente 15 % de l'ensemble des cas et 36 % des cas ayant un antécédent d'IST.

Durant l'étude, trois patients ont présenté une ré-infection syphilitique.

D'autres IST ont été diagnostiquées en même temps que la syphilis chez dix cas (16 %) :

- Une infection à *C. trachomatis* asymptomatique chez cinq cas (détection par PCR sur 1^{er} jet d'urines pour deux patients et sur prélèvement vulvo-vaginal chez trois patientes).
- Une infection VIH chez cinq cas.

3.3.4.5. Co-infection syphilis-VIH

Dans notre étude, 26 cas (42 %) étaient infectés par le VIH. Pour cinq de ces 26 cas, il s'agissait d'une découverte concomitante au diagnostic de syphilis tandis que les 21 autres connaissaient déjà leur séropositivité VIH.

Parmi les 21 cas séropositifs connus pour le VIH, 16 (76 %) prenaient un traitement antirétroviral au moment de l'épisode syphilitique. Sur ces 16 cas qui recevaient un traitement antirétroviral, 13 (81 %) avaient une charge virale indétectable (< 10 copies/mL).

Tous les cas séropositifs VIH étaient des hommes ; cinq étaient des HSH et l'orientation sexuelle était inconnue pour les 21 autres.

Sur les cinq patients qui avaient découvert leur séropositivité VIH lors du diagnostic de syphilis, deux ont présenté une ré-infection syphilitique durant l'étude.

Seize cas avaient un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ contre neuf pour lesquels ce taux était supérieur à 500/mm³. La valeur du taux de CD4 était inconnue pour un cas du CDAG.

Lors du diagnostic de syphilis, les taux moyen et médian de lymphocytes CD4 étaient respectivement de 483/mm³ et 477/mm³ (Figure 12).

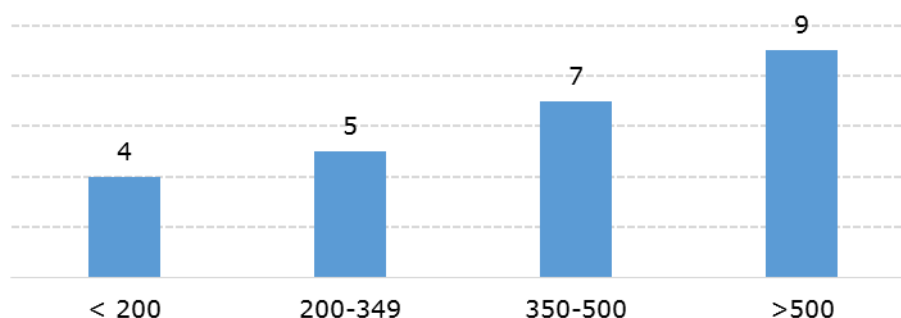


Figure 12 : Répartition des cas séropositifs VIH selon le taux de CD4 lors du diagnostic de syphilis.

3.3.5. Diagnostic de la syphilis

3.3.5.1. Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis

Parmi les 62 cas de syphilis, les différents motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis sont résumés dans la Figure 13 :

- 30 cas (48 %) présentaient des signes cliniques d'IST,
- Cinq cas (8 %) présentaient d'autres signes cliniques, notamment neurologiques,
- 16 cas (26 %) ont bénéficié d'un dépistage systématique,
- Huit cas (13 %) ont été dépistés dans le cadre de suivi d'une infection VIH,
- Pour trois cas (5 %), le dépistage biologique était motivé par un contact sexuel récent avec un partenaire ayant une IST.

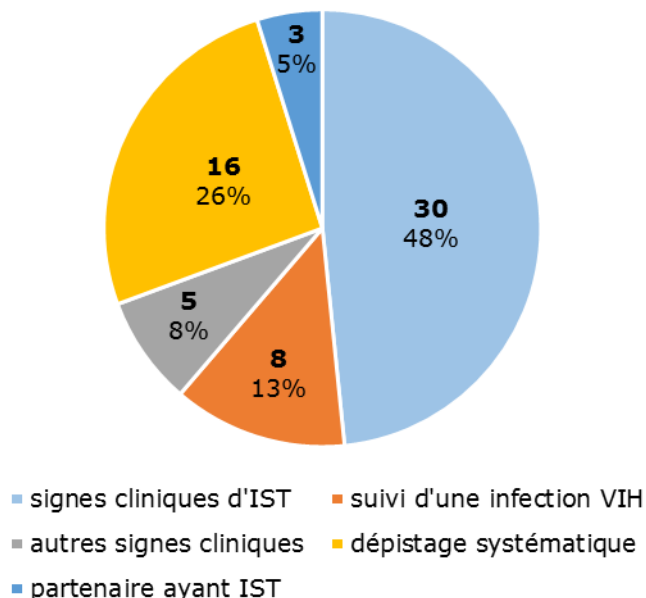


Figure 13 : Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis.

3.3.5.2. Stades cliniques de la syphilis lors du diagnostic

Parmi les 62 cas de syphilis, 27 (43 %) étaient asymptomatiques et présentaient donc une forme latente de la maladie.

Afin de différencier les formes latentes précoces des formes latentes tardives, l'existence d'une sérologie négative antérieure de moins d'un an était recherchée.

Toutes les sérologies syphilitiques d'ancienneté indéterminée, étaient, comme recommandé, considérées comme des formes latentes tardives.

Ainsi, parmi les 27 cas asymptomatiques, quatre ont été considérés comme des syphilis latentes précoces (SLP) et 23 comme des syphilis latentes tardives (SLT).

Parmi les six cas présentant des signes neurologiques :

- Trois étaient au stade de syphilis précoce (phase secondaire).
- Les trois autres cas qui présentaient des troubles cognitifs isolés ont été considérés comme des syphilis tardives.

La majorité des cas de syphilis (36 soit 58 %), était au stade de syphilis précoce :

- Sept cas (11 %) présentaient une SP,
- 24 cas (39 %) une SS,
- Un cas (2 %) une SPS,
- Quatre cas (6 %) une SLP.

Les 26 autres cas (42 %) étaient au stade tardif de la maladie : 23 SLT et trois cas présentant des troubles cognitifs isolés.

Ces données sont résumées sur la Figure 14.

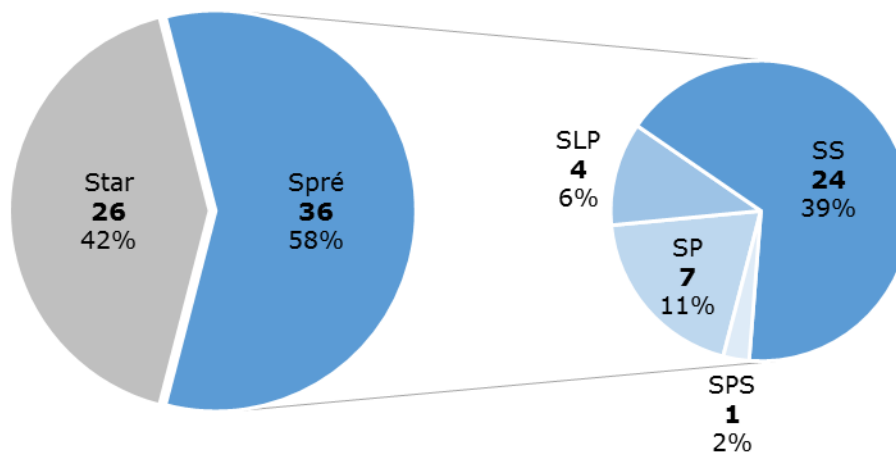


Figure 14 : Stades cliniques de syphilis.

Spré : Syphilis précoce

Star : Syphilis tardive

SP : Syphilis primaire

SPS : Syphilis primo-secondaire

SS : Syphilis secondaire

SLP : Syphilis latente précoce

3.3.5.3. Manifestations cliniques révélatrices de la syphilis

Trente-cinq cas de syphilis (57 %) étaient symptomatiques et 27 (43 %) étaient asymptomatiques (formes latentes).

Nous avons analysé, tel que décrits dans les dossiers, les manifestations cliniques de la syphilis. Celles-ci sont détaillées dans le Tableau 6, par ordre de fréquence.

Signes cliniques de syphilis	Population d'étude N = 35	
	n	(%)
Manifestations cutanéomuqueuses, hormis le chancre	23	66
<i>roséole</i>	13	57
<i>syphilides</i>	12	52
<i>plaques fauchées</i>	4	17
<i>éruption vascularitique</i>	1	4
Adénopathies	9	26
Chancre	8	23
<i>génital</i>	4	50
<i>anal</i>	2	25
<i>oro-buccal</i>	2	25
Signes généraux	7	20
Paralysie faciale	3	9
Atteinte oculaire	1	3

Tableau 6 : Manifestations cliniques des cas de syphilis.

La manifestation clinique la plus fréquente lors du diagnostic de syphilis était l'éruption cutanée de la syphilis secondaire pour 23 cas (66 %) avec, par ordre de fréquence décroissante, une roséole, des syphilides puis des plaques fauchées.

Un cas présentait simultanément des syphilides et des plaques fauchées buccales ; quatre cas, une roséole associée à des syphilides et un cas des plaques fauchées accompagnant une roséole.

Des adénopathies étaient retrouvées chez neuf cas (26 %).

Huit cas avaient un chancre, localisé au niveau génital pour quatre cas, anal pour deux cas et oro-buccal chez deux cas. Le chancre était unique chez six cas et multiple, au niveau génital chez deux cas.

Des signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement et/ou fièvre) associés à d'autres symptômes, étaient présents chez sept cas (20 %).

Des atteintes cutanées inhabituelles, rattachées au diagnostic de syphilis par les médecins qui ont pris en charge les patients, ont été relevées : éruption vascularitique des deux avant-bras, ulcération nécrotique à l'emporte-pièce du dos de la langue.

Six cas présentaient des troubles neurologiques :

- Un cas, une diplégie faciale avec uvéite bilatérale.
- Un cas, une paralysie faciale périphérique associée à des syphilides au niveau de la verge et de l'anus.
- Un cas présentait un ralentissement psychomoteur associé à un syndrome confusionnel et à une paralysie faciale droite.
- Trois cas ont été dépistés devant des troubles cognitifs isolés, dont l'imputabilité de l'origine infectieuse sera discutée dans la 4^{ème} partie.

3.3.5.4. Diagnostic biologique

Durant notre étude qui s'est déroulée avant les dernières recommandations de la HAS de mai 2015 concernant les stratégies diagnostiques de la syphilis [34], le diagnostic biologique reposait encore sur la réalisation concomitante d'un test tréponémique (TPHA) et d'un test non tréponémique (VDRL).

Le TPHA était toujours supérieur à 1/80.

Le taux de VDRL était variable (Figure 15).

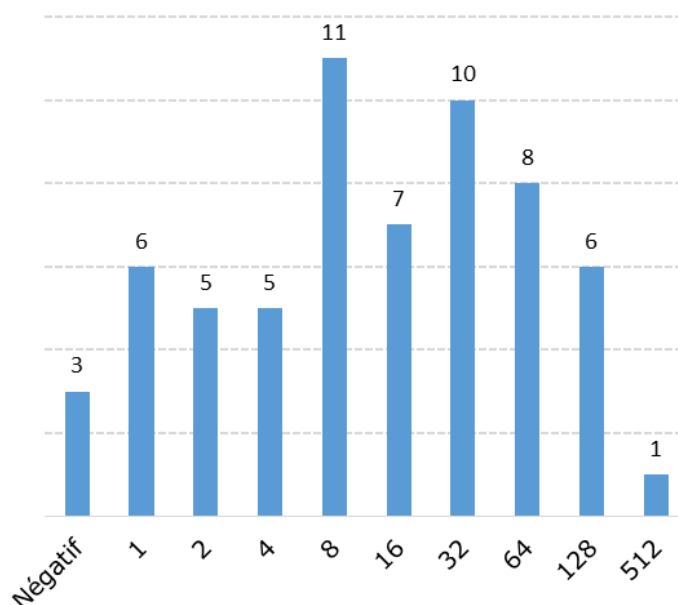


Figure 15 : Valeurs du VDRL au diagnostic.

Le taux moyen du VDRL était de 234, le taux médian était de 100.

Dans 48 cas (77 %), le taux de VDRL était supérieur ou égal à 4. Dans trois cas (5 %), le VDRL était négatif (syphilis précoce) :

- Une patiente de 24 ans (TPHA 1/320 et VDRL négatif), sans antécédent connu d'IST, présentait une roséole avec la notion d'un rapport possiblement contaminant le mois précédent l'apparition de l'éruption. L'auto-prélèvement vaginal retrouvait également une infection concomitante à *C. trachomatis*. Le contrôle du VDRL à 3 mois de la prise en charge thérapeutique était négatif.
- Un patient de 17 ans (TPHA 1/40 960 et VDRL négatif), sans antécédent connu d'IST, a été hospitalisé pour l'exploration d'une altération de l'état général avec roséole du tronc et poly-adénopathies cervicales et axillaires. Avant qu'un dépistage de la syphilis ne soit réalisé, de nombreux examens complémentaires ont été réalisés (fibroscopie oeso-gastro-duodénale et coloscopie, échographie abdominale, recherche de maladie coeliaque...). Il a finalement été traité pour une syphilis précoce ; le taux de VDRL à 1 mois post-traitement était à 64, et il était à 4 à 3 mois.
- Une patiente de 22 ans (TPHA 1/320 et VDRL négatif), asymptomatique, sans antécédent connu d'IST, a bénéficié d'un dépistage de la syphilis lors de son hospitalisation en Psychiatrie, devant la notion d'un rapport sexuel avec un partenaire possiblement infecté, le mois précédant son hospitalisation. La sérologie réalisée un mois auparavant retrouvait TPHA et VDRL tous deux négatifs. Elle n'a pas bénéficié de contrôle sérologique après traitement.

3.3.5.5. Diagnostic des cas présentant des signes neurologiques

Parmi les six cas présentant des signes neurologiques, seuls quatre ont bénéficié d'une PL avec analyse du LCR, comme recommandé par la SFD [23]. Ces cas sont détaillés ci-dessous.

Le diagnostic de neurosyphilis, déterminé par la positivité du TPHA et du VDRL dans le LCR, n'a été confirmé chez aucun patient.

Cas n°8

Patient de 29 ans, admis aux urgences pour une diplégie faciale. Dans ses antécédents, on relevait une fissure anale opérée, une uvéite bilatérale trois semaines auparavant, une gale.

L'analyse du LCR montrait 0,56 g/L de protéinorachie, 60 éléments dont 84 % de lymphocytes, 12 % de neutrophiles et 4 % de monocytes. A l'examen direct, les cultures étaient négatives.

Un traitement par ceftriaxone a été instauré dans l'hypothèse d'une maladie de Lyme.

Cependant, le diagnostic fût reconsidéré après réception des résultats sérologiques. Les sérologies de Lyme étaient positives dans le sang (ELISA + Western Blot positifs) et le LCR. La sérologie syphilitique était positive avec TPHA à 1/10 240 et VDRL à 1/32 (alors que les réactions étaient négatives 8 mois auparavant). La positivité d'IgM anti-Treponema Pallidum confirmait la contamination syphilitique récente. Les titres de TPHA et VDRL étaient négatifs dans le LCR.

Dans l'hypothèse d'une neurosyphilis, le traitement par ceftriaxone a été remplacé par un traitement par pénicilline G IV.

En mars 2014, le patient est devenu séropositif pour le VIH.

En décembre 2015, il a contracté une infection concomitante syphilis primaire-Chlamydiae Trachomatis.

Ce patient a probablement présenté une co-infection Lyme-Syphilis latente précoce. Les signes neurologiques (diplégie faciale-uvéite bilatérale) seraient plus imputables à une maladie de Lyme. En effet, des cas de diplégie faciale liées à Borrelia Burgdorferi ont été rapportés dans la littérature [49, 50] alors que nous n'avons pas répertorié de symptomatologie similaire, en lien avec une infection à TP. De plus, on ne peut affirmer la présence d'une neurosyphilis car les titres de TPHA et VDRL étaient tous deux négatifs dans le LCR.

Cas n°21

Patient de 69 ans, hospitalisé en Psycho-gériatrie au Centre Hospitalier Vauclaire pour troubles du comportement avec syndrome confusionnel et hallucinations. Il présentait un discours incohérent avec des idées de persécution et de fixation. On notait dans ses antécédents un syndrome dépressif et une fibrillation auriculaire paroxystique.

La sérologie retrouvait TPHA 1/40 960, VDRL 1/32 à 2 reprises. Le patient a alors été transféré dans le service de Neurologie du Centre Hospitalier de Libourne. La ponction lombaire révélait une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie à 0,7 g/L. Nous n'avons pas retrouvé de réalisation de TT ni TNT dans le LCR. Le patient a bénéficié d'un traitement par pénicilline G IV et la sérologie deux mois après traitement montrait une décroissance du VDRL à 1/16.

Trois mois après cet épisode, le patient a été hospitalisé dans le service de Neurologie du CHP afin d'effectuer un contrôle de PL. Il gardait une désorientation dans l'espace. L'analyse du LCR montrait une protéinorachie à 0,52 g/L, un TPHA positif à 1/10 240 et un VDRL négatif.

Le contrôle de la sérologie syphilitique révélait une ré-ascension du VDRL à 1/64, faisant craindre une réinfection ou un échec thérapeutique.

Le patient a quitté le service sans traitement supplémentaire et il est désormais institutionnalisé en EHPAD. Les troubles cognitifs persistent et depuis sa sortie du service de Neurologie, aucun contrôle sérologique n'a été effectué ni à l'hôpital ni par son médecin traitant.

Cas n°49

Patient de 42 ans, hospitalisé début août en Neurologie pour exploration d'un syndrome démentiel précoce avec atrophie cortico-sous-corticale isolée au scanner cérébral. Ses antécédents comprenaient une exogénose chronique avec crises comitiales et une angine unilatérale dont l'évolution avait été traînante malgré l'antibiothérapie.

Les troubles avaient débuté plusieurs mois auparavant avec un amaigrissement progressif associé à une altération des fonctions intellectuelles (troubles mnésiques, dysarthrie et bradypsychie).

La sérologie syphilitique était la suivante : TPHA 1/40 980 et VDRL 1/16.

L'analyse du LCR montrait une hyperprotéinorachie à 0,57 g/L, une hypercellularité à 22 éléments/mm³ avec 98 % de lymphocytes. Le TPHA était positif à 1/20 480 et le VDRL, négatif. La culture du LCR était négative.

L'IRM encéphalique ne révélait pas de gomme syphilitique.

Une antibiothérapie par pénicilline G IV durant 15 jours a été instaurée.

Le patient a été revu un mois après le traitement. Cliniquement, les troubles mnésiques étaient légèrement améliorés. Le VDRL de contrôle était stable à 1/16. Le contrôle de la PL montrait des valeurs normales de protéinorachie et de cytorachie ; le TPHA dans le LCR était à 1/5120 et le VDRL était toujours négatif.

Fin octobre, le patient a été adressé par son médecin traitant en urgence pour une aggravation des troubles cognitifs et une déambulation. Il a de nouveau été hospitalisé en Neurologie mais a fugué du service.

Une hospitalisation sous contrainte dans un service de psychiatrie a alors été instaurée afin que le patient puisse bénéficier d'une nouvelle cure de pénicilline G IV.

Cas n°54

Patient de 70 ans, séropositif VIH depuis 20 ans (charge virale indétectable sous trithérapie), a été hospitalisé dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses pour exploration d'une démence évoluant depuis six mois.

Il présentait des troubles mnésiques avec idées de persécution (convictions de vols à répétition), désorientation temporo-spatiale, troubles de la concentration et labilité émotionnelle.

Dans le cadre de l'exploration de ses troubles cognitifs, une sérologie syphilitique a été réalisée avec TPHA 1/1280 et VDRL 1/128. Aucune antécédence de sérologie syphilitique n'a été retrouvée dans son dossier médical.

L'IRM cérébrale notait une leucoaraïose évoluée d'allure vasculaire.

L'analyse du LCR après PL révélait une hyperprotéinorachie isolée à 0,86 g/L avec TPHA et VDRL négatifs.

Devant la suspicion de neurosyphilis non confirmée biologiquement, le patient a reçu un traitement par pénicilline G par voie parentérale pendant 14 jours et une sauvegarde de justice a été mise en place.

3.3.6. Prise en charge

Seuls 50 cas (81 %) de syphilis ont bénéficié d'une analyse de leur prise en charge thérapeutique.

Pour neuf cas, la prise en charge thérapeutique n'était pas connue :

- Six cas du CDAG :
 - Pour cinq cas asymptomatiques, quatre étaient classés en SLT (car nous n'avions aucune antécédent de sérologie), et un était au stade de SLP. Aucun traitement n'était notifié dans le dossier. Les données étant anonymes, il n'a pas été possible de savoir si les patients étaient venus récupérer les résultats et s'ils avaient été traités.
 - Un cas au stade de syphilis primaire est venu récupérer ses résultats et a préféré être pris en charge par son médecin traitant.
- Un cas des UCSA, asymptomatique, classé en SLT, ayant bénéficié d'un dépistage systématique lors de son entrée en milieu pénitentiaire.
- Un cas de Gynécologie, asymptomatique, classée en SLT, ayant bénéficié d'un dépistage systématique lors du premier trimestre de grossesse. Aucune antécédent de sérologie ni antécédent de syphilis n'était notifié dans son dossier. Son médecin traitant ne l'a pas revu non plus.
- Un cas de Dermatologie, asymptomatique, dépisté dans le cadre du suivi de son infection VIH, classé en SLP (antécédent de sérologie négative < 1 an).

Deux patients des UCSA ont refusé un traitement anti-syphilitique : l'un était asymptomatique (SLT), l'autre était au stade précoce de syphilis (syphilis secondaire).

Un patient présentant des troubles cognitifs, classé en syphilis tardive, avec une ré-ascension du VDRL d'un facteur 4 (détaillé ci-dessus) n'a pas été retraité.

3.3.6.1. Prise en charge thérapeutique

Sur les 50 cas de syphilis dont nous avons analysé la prise en charge thérapeutique, celle-ci s'est effectuée (Figure 16):

- Pour 33 cas (66 %) en milieu hospitalier,
- Pour 13 cas (26 %) en externe,
- Pour quatre cas (8 %), la prise en charge était mixte, hospitalière et externe :
 - Deux cas ont reçu une 1^{ère} injection de BPG à l'hôpital et les deux suivantes en ville.
 - Un cas a reçu une injection de BPG à l'hôpital et la deuxième en ville.
 - Un cas a reçu deux injections de BPG à l'hôpital et la dernière en ville.

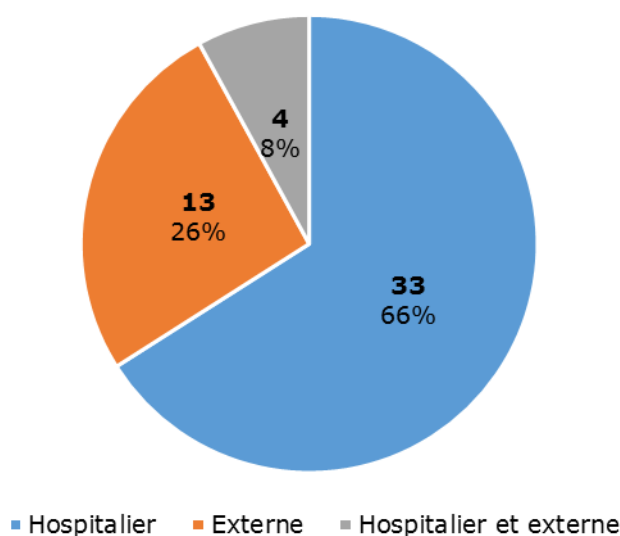


Figure 16 : Lieux de prise en charge thérapeutique des cas de syphilis.

3.3.6.2. Traitement antibiotique

• Traitement au cours de la syphilis précoce sans signe neurologique

Dans notre étude, 33 cas (53 %) présentaient une syphilis précoce sans signe neurologique mais le traitement employé était inconnu pour quatre d'entre eux (Figure 17).

Pour les 29 cas restants, le traitement par BPG par voie intramusculaire a été le plus fréquemment utilisé, chez 27 cas (93 %).

Les schémas thérapeutiques étaient :

- Une injection unique IM chez 18 cas (62 %)
- Deux injections IM à une semaine d'intervalle chez deux cas (7 %)
- Trois injections IM à une semaine d'intervalle chez sept cas (24 %)

En raison d'une allergie déclarée à la pénicilline :

- Un cas a reçu un traitement par doxycycline *per os* pendant 15 jours.
- Un cas séropositif VIH (découverte lors du diagnostic de syphilis) a reçu de la ceftriaxone par voie IM pendant 10 jours.

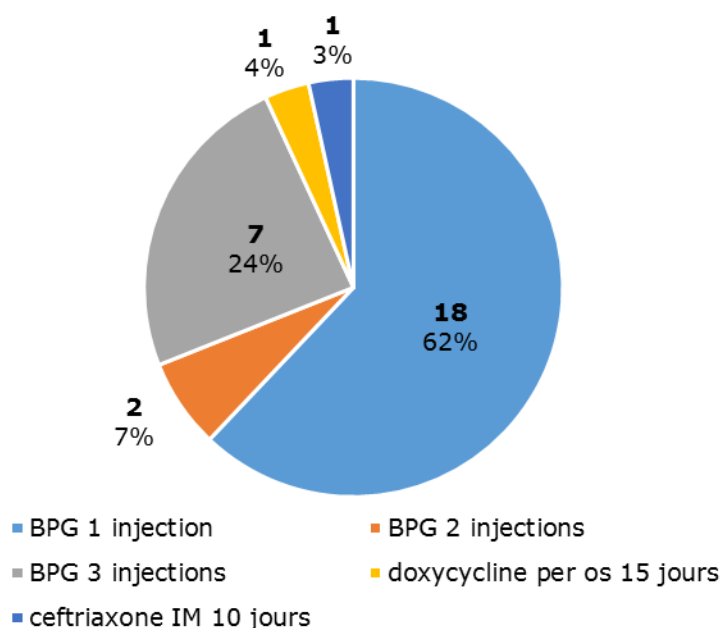


Figure 17 : Traitement antibiotique au cours de la Syphilis précoce sans signe neurologique.

• Traitement au cours de la syphilis tardive sans signe neurologique

Parmi les 23 cas qui présentaient une syphilis tardive sans signe neurologique, 15 avaient un traitement notifié dans le dossier (Figure 18):

- BPG 1 injection IM pour 10 cas (67 %)
- BPG 3 injections IM à une semaine d'intervalle pour quatre cas (27 %)
- doxycycline *per os* pendant 4 semaines (allergie déclarée à la pénicilline) pour un cas séropositif VIH (6 %)

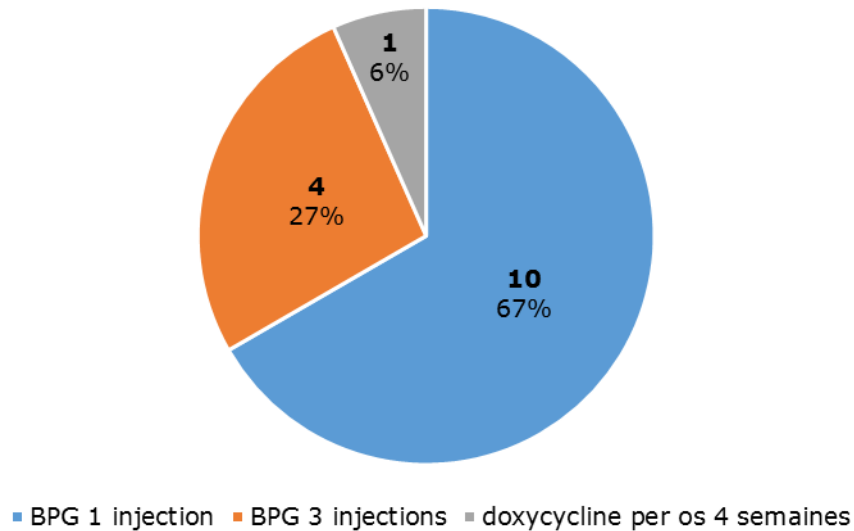


Figure 18 : Traitement antibiotique au cours de la syphilis tardive sans signe neurologique.

• Traitement antibiotique en présence de signes neurologiques

Parmi les six cas présentant des signes neurologiques :

- Trois cas ont reçu un traitement par pénicilline G IV pendant 14 jours.
- Un cas a bénéficié de deux injections de BPG par voie IM à une semaine d'intervalle.
- Un cas séropositif VIH a reçu un traitement par ceftriaxone IV pendant 10 jours.
- Un cas n'a reçu aucun traitement.

3.3.6.3. Suivi sérologique

Seuls 33 cas (53 %) ont eu au moins un contrôle du VDRL au CHP dans les 24 mois suivant le diagnostic de syphilis (Figure 19).

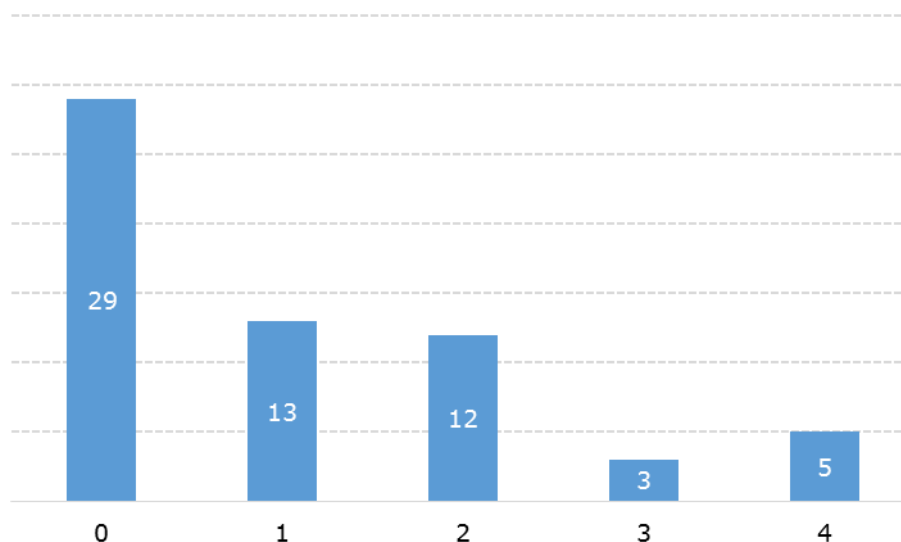


Figure 19 : Nombre de contrôles sérologiques du VDRL quantitatif au CHP chez les cas de syphilis.

Treize cas (21 %) ne sont venus contrôler leur VDRL qu'une fois :

- Sept cas à 3 mois
- Trois cas à 6 mois
- Deux cas à 12 mois
- Un cas à 24 mois

Le suivi recommandé en France (contrôle du VDRL quantitatif à 3, 6, 12 et 24 mois) n'a été respecté que pour cinq cas (8 %).

Le graphique suivant (figure 20) représente le nombre de cas ayant bénéficié d'un suivi sérologique du VDRL au CHP, à 3, 6, 12 et 24 mois : 20 cas (32 %) ont eu un contrôle du VDRL à 3 mois, 17 cas (27 %) à 6 mois, 16 cas (26 %) à 12 mois et 13 cas (21 %) à 24 mois.

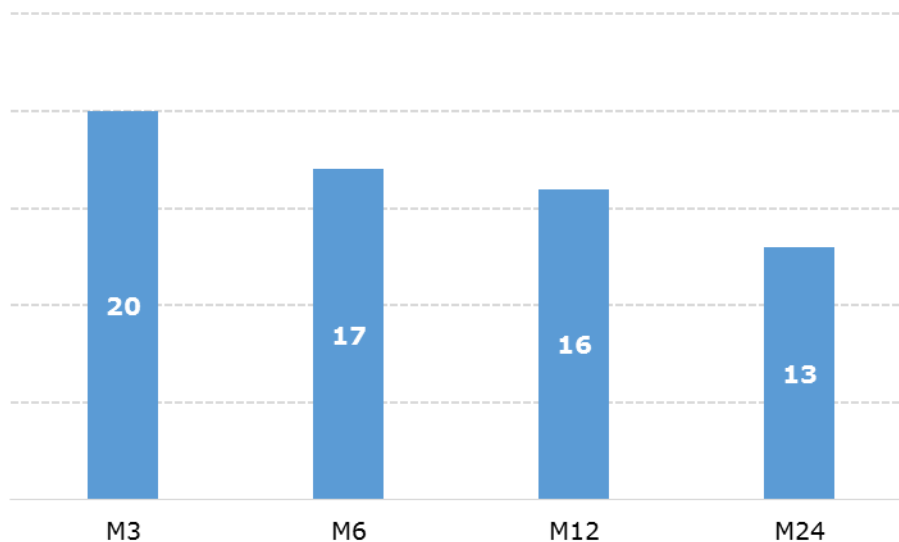


Figure 20 : Nombre de cas ayant bénéficié d'un suivi sérologique du VDRL à 3, 6, 12 et 24 mois.

Nous ne disposons d'aucune donnée du suivi sérologique pour 29 cas (47 %), (Figure 21) :

- Deux sont décédés avant le 3^{ème} mois de surveillance, d'une pathologie autre que la syphilis.
- Trois cas étaient incarcérés et n'ont pas eu de contrôle du VDRL en milieu pénitencier (confirmé par le laboratoire de bactériologie du CHP où sont analysés les bilans sanguins provenant des deux centres pénitentiaires de Périgueux et Neuvic).
- Neuf cas ont été perdus de vue :
 - Huit cas du CDAG (les données anonymes ne permettaient pas de connaître l'identité du médecin traitant),
 - Un cas était SDF.
- Pour les 15 cas restants, nous avons tenté de contacter les médecins traitants afin de savoir si un suivi en ville avait été effectué :
 - Un suivi sérologique a été effectué en externe chez trois cas.
 - Douze cas n'ont eu aucun suivi sérologique.

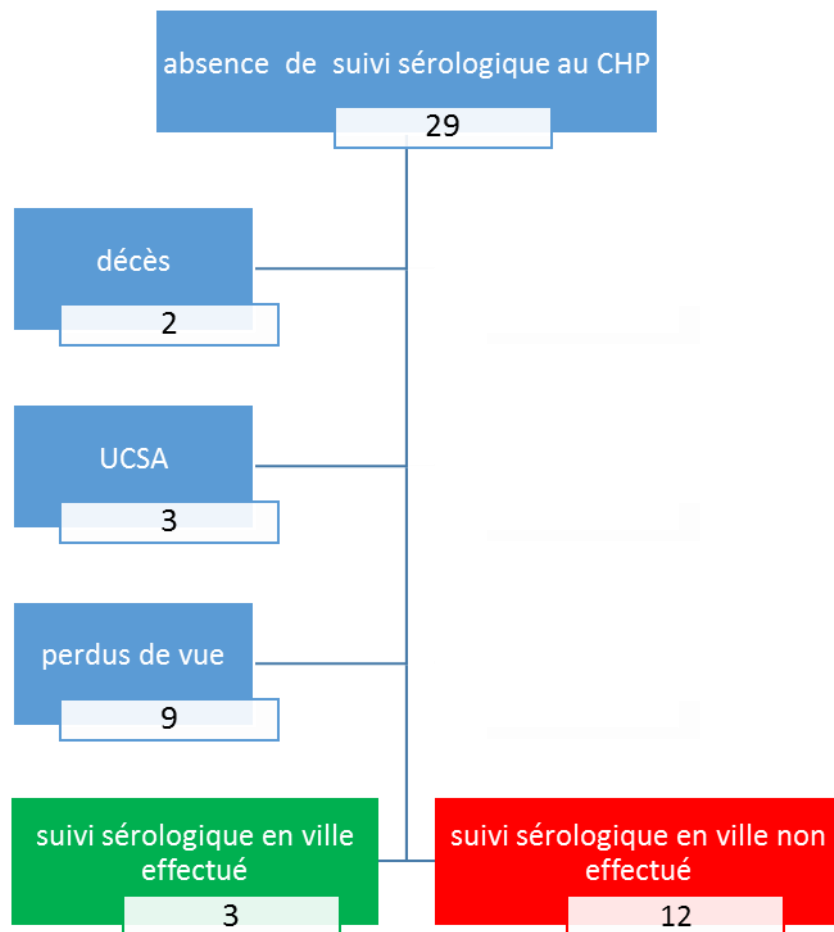


Figure 21 : Répartition des cas de syphilis n'ayant eu aucun suivi sérologique au CHP.

3.3.6.4. Réponse au traitement

• Efficacité clinique

L'efficacité clinique du traitement n'était évaluable que chez les cas symptomatiques (n=35). Parmi ces 35 cas, 12 (dont un refus de traitement) n'ont pas été revus au CHP et un patient est décédé.

En analysant les dossiers des 22 cas restants :

- 14 cas (64 %) avaient une évolution clinique favorable,
- Quatre cas (18 %) présentaient une mauvaise résolution clinique de leurs symptômes ; Il s'agissait des cas dont les troubles cognitifs initiaux persistaient après traitement.
- Pour quatre d'entre eux (18 %), cette donnée n'apparaissait pas dans le dossier.

• Efficacité biologique

Le suivi sérologique de nos patients étant très irrégulier, nous avons pris comme critère d'efficacité du traitement la décroissance du titre du VDRL d'un facteur au moins égal à 4 (2 dilutions) :

- à M3, même si le taux de VDRL à M6 n'était pas renseigné ou
- à M6 ou M12 pour les cas n'ayant eu qu'un seul contrôle du taux de VDRL.

L'efficacité biologique n'était évaluable que chez les 32 cas ayant été traités et suivis biologiquement au CHP. Parmi ces 32 cas, 21 étaient au stade de syphilis précoce et 11 au stade tardif.

Parmi les 21 cas de **syphilis précoces**, l'objectif de décroissance du VDRL était atteint pour 17 d'entre eux (81 %). Les quatre autres cas étaient classés en échec thérapeutique :

- Deux cas pour non diminution d'un facteur 4 du titre de VDRL à M6
- Deux cas pour non diminution d'un facteur 4 du titre de VDRL à M12

Les titres du VDRL à un an étaient connus pour 11 cas (50 %). Celui-ci était :

- Négatif chez quatre cas,
- Positif à 1 ou 2 chez trois cas,
- Positif à 4 chez deux cas,
- Positif à 16 et 64 chez deux cas. Le cas présentant un VDRL à 16 était considéré en succès thérapeutique (VDRL initial à 512) ; celui ayant un VDRL à 64 à M12, avait un VDRL persistant à 64 à M24 et était considéré en échec thérapeutique (VDRL initial à 128).

Seuls deux cas considérés en échec thérapeutique, ont été traités à nouveau et seront détaillés ci-après.

Parmi les 11 cas de **syphilis tardives**, nous ne disposons d'un suivi sérologique avant le 12^{ème} mois post-traitement, pour seulement 10 cas. Sur ces 10 cas, l'objectif de décroissance du VDRL était atteint pour huit cas.

Les deux cas de syphilis tardives considérés en échec thérapeutique n'ont pas eu de traitement supplémentaire.

3.3.6.5. Considération des cas en échec thérapeutique

Cas n°12

Histoire de la maladie

Juillet 2012 : **patient de 38 ans**, HSH, récemment arrivé dans la région, séropositif VIH depuis 4 ans, est venu en consultation de suivi VIH pour renouveler sa trithérapie anti-VIH. Il était asymptomatique et le bilan réalisé ce jour-là montrait une sérologie syphilitique positive avec TPHA 1/2560 et VDRL 1/8. Concernant le VIH, la charge virale était indétectable et le taux de CD4 à 317/mm³.

L'interrogatoire n'a pas retrouvé d'antécédent de syphilis ni de sérologie syphilitique antérieure récente (suivi auparavant à Angoulême); un traitement par BPG en une injection unique IM lui a été prescrit.

A 7 mois, le titre du VDRL était diminué d'un facteur 2 (VDRL à 1/4).

Novembre 2014 : son compagnon ayant été traité récemment pour une syphilis, le patient a réalisé une sérologie qui montrait une ré-ascension du VDRL à 1/32. Il ne présentait aucun symptôme clinique. Il a été traité par doxycycline 200 mg/j per os pendant 14 jours (difficulté d'approvisionnement en Extencilline®).

Le contrôle à 6 mois de cette ré-ascension du VDRL, montrait certes une diminution, mais seulement d'un facteur 2 (VDRL à 1/16).

Un an plus tard, la sérologie révélait à nouveau une augmentation du VDRL à 1/32 et le patient a été traité une nouvelle fois par ceftriaxone 1g/j pendant 8 jours. Il était asymptomatique mais avait eu des rapports récents non protégés.

Tableau de synthèse

Dates	Suivi (mois)	TPHA (titre)	VDRL (titre)	CD4 (/mm ³)	CV VIH (copies/mL)	Clinique	Traitement
Juillet 12	0	2560	8	317	< 10	asymptomatique	BPG 1 injection IM
Février 13	7	?	4				
Novembre 14	28	20 480	32	471	< 10	asymptomatique	doxycycline 14j
Mai 15	34	1280	16				
Novembre 15	40	5120	32	540	24	asymptomatique	ceftriaxone 1g/j 8j

Cas n°14

Histoire de la maladie

Mars 2011 : **patient de 25 ans**, adressé en consultation de Dermatologie par son médecin traitant pour une suspicion de syphilis primaire. Il présentait plusieurs ulcérations du gland, à fonds propres, indurées, circonscrites et indolores, accompagnées d'adénopathies inguinales bilatérales et d'une asthénie.

Le patient avait un nouveau compagnon depuis trois mois mais les relations n'étaient plus protégées depuis un mois.

La sérologie syphilitique retrouvait : TPHA à 1/320 et VDRL à 1/2. La PCR *Chlamydiae Trachomatis* était également positive. Le patient a reçu une injection IM de BPG en consultation hospitalière ainsi qu'une dose unique d'azithromycine 1g.

Avril 2011 : le patient a été revu un mois après le traitement ; l'examen clinique retrouvait des cicatrices pigmentées post-lésionnelles au niveau du gland et le contrôle du VDRL montrait une division du titre d'un facteur 2.

Septembre 2011 : six mois après le traitement, le patient a vu réapparaître des ulcérations multiples au niveau du gland. La sérologie montrait également une ré-ascension du VDRL d'un facteur 2. Une nouvelle injection IM de BPG a été administrée en hôpital de jour (HDJ).

Une consultation de contrôle à un mois de cette 2^{ème} injection était prévue mais le patient a été perdu de vue.

Tableau de synthèse

Dates	Suivi (mois)	TPHA (titre)	VDRL (titre)	Clinique	Traitement
Mars 11	0	320	2	Chancres multiples génitaux	BPG 1 injection IM
Avril 11	1	160	1	asymptomatique	
Septembre 11	6	1280	2	Chancres multiples génitaux	BPG 1 injection IM
	?				

3.3.6.6. Considération des cas ayant présenté une nouvelle infection syphilitique durant l'étude

Cas n°27 et n°28

Anamnèse

Octobre 2007 : **patient de 49 ans**, adressé par son médecin traitant en hospitalisation dans le service de MIMI pour exploration d'une altération de l'état général (asthénie et perte de 3 kg en 9 mois) accompagnée de poly-adénopathies (inguinales, jugulo-carotidiennes et épitrochléennes) et d'une hépatosplénomégalie découverte lors d'une échographie abdomino-pelvienne.

L'examen clinique réalisé dans le service découvrait une éruption roséoliforme du thorax avec des syphilides au niveau de la plante des pieds ainsi qu'au niveau génital.

Biologiquement, il existait une leuco-neutropénie modérée (leucocytes à 3000 G/L), une cholestase anictérique (PAL à 358 UI/L, GGT à 323 UI/L), une CRP à 26 mg/L.

Le bilan sérologique a mis en évidence une séropositivité VIH, jusqu'alors non connue avec des lymphocytes T4 à 173/mm³ et une charge virale à 320 000 copies/mL. La sérologie syphilitique était également positive avec TPHA 1/320 et VDRL 1/32.

Le patient a reçu 2 injections d'Extencilline® en intra-musculaire à une semaine d'intervalle afin de traiter cette syphilis secondaire et une trithérapie anti-VIH a été introduite. Celle-ci a été poursuivie pendant deux ans puis le patient a été perdu de vue et la trithérapie interrompue.

Décembre 2013 : Six ans après la précédente hospitalisation, le patient a été de nouveau admis dans le service de médecine interne pour altération de l'état général (asthénie, anorexie, perte de 8 kg en 8 mois). L'examen clinique montrait une éruption papulaire généralisée avec des lésions d'âge différents et des syphilides palmo-plantaires. Il présentait également des adénopathies cervicales et inguinales ainsi qu'une hépatosplénomégalie.

Biologiquement, on retrouvait un syndrome inflammatoire avec CRP à 323 mg/L, lymphocytes T4 à 246 mm³, charge virale à 260 000 copies/mL.

La sérologie syphilitique était positive avec TPHA 1/5180 et VDRL 1/32 ainsi que la sérologie toxoplasmique.

Devant cette récurrence de syphilis secondaire dans un contexte de rupture de traitement antirétroviral depuis 5 ans, le patient a reçu deux injections IM d'Extencilline® 2.4 MU à une semaine d'intervalle, avec une troisième injection à réaliser en externe. Une trithérapie anti-VIH a été réintroduite et un rendez-vous de consultation avec un praticien hospitalier infectiologue lui a été donné, auquel il ne s'est pas présenté.

Aucun contrôle du VDRL n'a été effectué après cette réinfection, ni à l'hôpital ni en externe. Son médecin traitant ne l'a pas revu.

Le patient a consulté un an et demi plus tard et avait de nouveau arrêté tout traitement.

Tableau de synthèse

Dates	Suivi (mois)	TPHA (titre)	VDRL (titre)	CD4 (/mm ³)	CV VIH (copies/mL)	Clinique	Traitement
Octobre 07	0	320	32	173	320 000	Roséole syphilides AEG	BPG 2 injections IM
Novembre 07	1	2560	32				
Février 08	4	640	2				
Avril 09	18	160	négatif				
Décembre 13	73	5180	32	246	260 000	Syphilides AEG	BPG 3 injections IM

Cas n°29 et n°30

Anamnèse

Juillet 2007 : **patient de 33 ans**, adressé aux urgences par son médecin traitant pour une éruption cutanée diffuse fébrile. On notait dans ses antécédents une arthrodèse lombaire un mois auparavant.

L'examen clinique retrouvait une éruption maculaire du tronc associée à des syphilides palmo-plantaires. L'interrogatoire apprenait que le patient avait

présenté un rapport éventuellement contaminant 3 mois auparavant avec une lésion génitale qui avait régressé.

Le bilan sérologique découvrait une séropositivité VIH et syphilis avec TPHA 1/10 240 et VDRL 1/32. Le bilan VIH montrait des lymphocytes T4 à 495/mm³ et une charge virale à 2800 copies/mL.

La prise en charge thérapeutique s'est effectuée dans le service de MIMI et a consisté en 2 injections IM de BPG à une semaine d'intervalle. Concernant le VIH, il a été décidé d'effectuer une surveillance seule.

Les sérologies de contrôle montraient une décroissance du VDRL à 4 à 3 mois et une négativation à 12 mois puis le patient a été perdu de vue.

Juillet 2010 : trois ans après le premier épisode de syphilis, lors d'une consultation de suivi VIH, la sérologie syphilitique retrouvait TPHA 1/2560 et VDRL 1/8 sans symptôme associé. Concernant l'infection VIH, les lymphocytes T4 étaient à 484/mm³ et la charge virale à 170 copies/mL, sans trithérapie anti-VIH.

Le patient a été traité par une injection IM de BPG 2.4 MUI.

Tableau de synthèse

Dates	Suivi (mois)	TPHA (titre)	VDRL (titre)	CD4 (/mm ³)	CV VIH (copies/mL)	Clinique	Traitement
Juillet 07	0	10 240	32	495	2800	roséole syphilides fièvre	BPG 2 injections IM
Octobre 07	3	1280	4				
Juillet 08	12	640	négatif				
Juillet 10	36	2560	8	484	170	asymptomatique	BPG 1 injection IM
Février 12	55	1280	négatif				

Cas n° 47 et 48

Anamnèse

Novembre 2013 : **patient de 31 ans**, HSH, ayant de nombreux partenaires non protégés, a réalisé un bilan de dépistage au CDAG, avec découverte d'une sérologie syphilitique positive (TPHA 1/640 et VDRL 1/8). Il présentait des syphilides au niveau du gland. Une nouvelle sérologie effectuée un mois plus tard alors qu'il venait récupérer ses résultats, montrait une ascension du TPHA à 1280 et du VDRL à 16. Il a alors été traité par BPG, une injection unique IM.

Les suivis sérologiques réalisés à M3 et M6 montraient une négativation du VDRL.

Juin 2014 : à 7 mois de l'épisode de syphilis secondaire, le patient est revenu au CDAG réaliser un dépistage systématique ; il rapportait des rapports non protégés 3 semaines auparavant. La sérologie révélait une ré-ascension du VDRL à 4, témoignant d'une nouvelle infection.

Le patient a ensuite été perdu de vue ; nous ne savons pas s'il est venu récupérer ses résultats. Aucune notion d'un nouveau passage au CDAG n'a été relevée.

Tableau de synthèse

Dates	Suivi (mois)	TPHA (titre)	VDRL (titre)	Clinique	Traitement
Novembre 13	0	640	8	syphilides gland et fourreau	
Décembre 13	1	1280	16		BPG 1 injection IM
Février 14	3	1280	0		
Mai 14	6	0	0		
Juin 14	7	640	4	asymptomatique	?

4. DISCUSSION

Notre étude est une **étude descriptive rétrospective des cas de syphilis diagnostiqués au CHP entre le 3 avril 2001 et le 31 décembre 2014, recueillis à partir des données du laboratoire, sur la base des TPHA positifs.**

Nous discuterons dans cette 4^{ème} partie les résultats de notre étude en les comparant aux données épidémiologiques de Santé publique France et à d'autres travaux réalisés.

4.1. Données épidémiologiques et sociodémographiques

4.1.1. Evolution du nombre de cas

Durant notre période d'étude, on constate une augmentation globale mais non régulière du nombre de cas, passant d'un cas en 2001 à neuf cas en 2014 avec deux pics de fréquence en 2011 et 2013 et une baisse en 2009 et 2014, sans explication.

Cette augmentation globale est concordante avec les données du réseau national de surveillance qui montrent que le nombre de cas de syphilis récentes a augmenté progressivement chaque année avec 8300 cas déclarés entre 2000 et 2014. L'épidémie se poursuit avec une augmentation de 59 % du nombre de cas notifiés de syphilis récentes en 2015 par rapport à 2013, notamment dans les régions hors Ile-de-France [11, 51].

Cette tendance à l'augmentation des cas de syphilis, aussi bien au niveau du CHP qu'au niveau national peut être rattachée à l'augmentation des comportements sexuels à risque, notamment chez les HSH qui représentent la population la plus concernée par cette IST.

4.1.2. Lieux du diagnostic

Seuls 21 % des cas de notre étude ont été diagnostiqués au CDAG alors que selon les données de Santé publique France, les trois-quarts des patients déclarés atteints de syphilis récente en France ont été pris en charge en CDAG-CIDDIIST. Ce chiffre est néanmoins très probablement surestimé du fait d'une participation importante de ces structures à la déclaration volontaire des cas.

Dans notre cohorte, 11 % des cas de syphilis étaient diagnostiqués au sein d'UCSA en milieu pénitentiaire. Une étude américaine menée dans l'Indiana a montré que les délinquants avaient un risque 3,6 fois plus élevé d'être atteints de syphilis que la population générale. Cependant, l'étude ne précisait pas si l'infection était acquise avant, durant ou après l'arrestation ou l'incarcération [52]. En France, la HAS va dans ce sens en recommandant le dépistage de la syphilis lors d'une incarcération [33]. Aucune autre étude n'a, à notre connaissance, appréhendé cette infection dans la population carcérale française.

4.1.3. Profil type

Dans notre étude, le profil le plus souvent rencontré parmi les cas de syphilis au CHP, était :

- un homme (90 % des cas),
- d'orientation sexuelle indéterminée (48 % des hommes),
- d'environ 37 ans,
- sans antécédent connu d'IST (60 % des cas),
- pour lequel le dépistage sérologique de la syphilis a été motivé par la présence de signes cliniques d'IST (48 % des cas),
- ces signes cliniques étant le plus souvent des symptômes cutanéomuqueux de syphilis secondaire (66 % des cas).

4.1.4. Sexe et orientation sexuelle

Parmi les 62 cas inclus dans notre étude, la majorité (n=56 soit 90 %) était de sexe masculin, dont 39 % étaient des HSH (n=22). L'orientation sexuelle était inconnue pour 48 % d'entre eux (n=27).

La surreprésentation des hommes dans l'épidémie de syphilis a également été observée par le réseau national de surveillance français (95 % des cas de syphilis récentes recensés depuis 2000 sont de sexe masculin). Les HSH représentaient 84 % des patients diagnostiqués pour une syphilis en 2015 [11].

La proportion d'HSH de notre étude est plus faible que celle des données nationales. Cependant, nos données sont difficilement comparables en raison du caractère rétrospectif de l'étude et de l'absence d'utilisation d'auto-questionnaires comportementaux (biais d'information sur l'orientation sexuelle).

4.1.5. Age au moment du diagnostic de syphilis

Concernant les classes d'âges les plus atteintes, nos résultats sont similaires à ceux relevés par le réseau national de surveillance. Chez les hommes, les 20-49 ans représentent la classe d'âge la plus touchée (n=42 soit 75 %), tandis que la majorité des femmes ont moins de 29 ans (n=5 soit 83 %).

Toutefois, on remarque que l'âge médian des femmes est un peu moins élevé (25,5 ans *versus* 29 ans) alors que celui des hommes est le même.

4.2. Profil médical

4.2.1. Antécédents d'IST

Les antécédents d'IST étaient fréquents (n=25 soit 40 %) chez les cas étudiés avec notamment 34 % d'infection au VIH (n=21) et 15 % de syphilis. 10 % des cas (n=6) avaient deux antécédents d'IST distinctes.

Une étude menée sur 36 patients hospitalisés pour une syphilis au CHU de Nantes révèle que 47 % d'entre eux avaient un antécédent d'IST autre que le VIH et les deux tiers d'entre eux avaient au moins deux antécédents d'IST [53]. Les antécédents d'IST autres que le VIH sont moins fréquents dans notre étude, avec toutefois la perte d'information liée au recueil rétrospectif. Nous avons exclu les hépatites virales B et C, les modalités de leur diagnostic et leur mode de transmission n'étant pas connues.

Chez 16 % des cas de notre étude, une 2^{ème} IST était découverte en même temps que la syphilis, soulignant l'importance de réaliser un dépistage de toutes les autres IST et notamment du VIH, devant chaque cas de maladie sexuellement transmissible mais également chez les partenaires sexuels et de rappeler les messages de prévention des IST.

Trois patients ont présenté une ré-infection syphilitique durant l'étude (un patient HSH séronégatif VIH et deux patients séropositifs VIH mais leur orientation sexuelle était inconnue). Katz *et al* ont montré dans une étude prospective réalisée chez des HSH que le taux de réinfection par la syphilis était de 11,7 % dans les deux ans suivant le diagnostic de syphilis précoce [54].

4.2.2. Particularités des cas séropositifs VIH

De façon superposable aux données nationales et à une étude française réalisée à Nantes [53], la proportion de sujets infectés par le VIH dans notre travail était

importante (n=26 soit 42 %). En France, jusqu'en 2015, 1/3 des patients diagnostiqués pour une syphilis étaient séropositifs VIH. Depuis 2015, la part de patients co-infectés par une syphilis et le VIH est en diminution et représente environ un quart des patients diagnostiqués pour une syphilis [11].

Tous les cas co-infectés syphilis-VIH de notre cohorte étaient des hommes. Nous n'avons pu estimer la prévalence du VIH selon l'orientation sexuelle car celle-ci était inconnue pour 81 % des sujets séropositifs. En France en 2015, ces co-infections étaient plus fréquentes chez les HSH (25 % versus 12 % chez les HSF).

Le taux de patients co-infectés sous traitement antirétroviral de notre étude (76 %) rejoint le pourcentage de patients traités parmi les co-infectés recensés par le réseau national (75 %) et également par l'étude de Lorleac'h *et al* (72 %), [42].

Il a été démontré que la syphilis modifiait les paramètres immuno-virologiques en augmentant de façon significative la charge virale et en diminuant le taux de CD4 [43]. Cependant, les patients co-infectés de notre étude avaient des taux de CD4 globalement plus bas que ceux issus des travaux de Lorleac'h *et al* [42]: 16 % avaient un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ et 36 % un taux inférieur à 200/mm³ dans notre travail contre 52 % et 2,5 % respectivement dans cette étude. Ceci, associé à seulement 81 % ayant une charge virale indétectable sous traitement antirétroviral, souligne que les patients co-infectés VIH-syphilis identifiés par notre travail seraient moins bien contrôlés sur le plan immuno-virologique que ceux issus de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Ainsi, ces chiffres incitent à explorer les raisons pour lesquelles ces patients présentent des données aussi péjoratives, voire inquiétantes. En effet, l'association de ces deux infections (syphilis et VIH) augmente la contagiosité. La syphilis, en favorisant l'augmentation de la charge virale dans le sang et dans les sécrétions génitales, majore le risque de transmission du VIH.

4.2.3. Motifs de réalisation du dépistage sérologique de la syphilis

Les motifs de réalisation du dépistage sérologique dans notre étude étaient globalement superposables à ceux du réseau national français en 2015 avec une majorité de dépistages motivés par l'existence de signes cliniques d'IST ou réalisés de façon systématique. L'existence d'une IST chez un partenaire et le suivi médical d'une séropositivité VIH étaient des motifs moins fréquents de réalisation d'une sérologie.

Là encore, la politique de prévention et de dépistage des IST doit être encouragée : dépistage annuel des séropositifs VIH en cas de conduites à risque, dépistage des partenaires, information sur les méthodes de prévention des IST...

4.2.4. Stades et présentation clinique

Au cours des 14 années de surveillance au CHP, la majorité des cas de syphilis était au stade de syphilis précoce (n=36 soit 58 %) : sept SP (11 %), un cas de SPS (2 %), 24 SS (39 %) et quatre SLP (6 %). Vingt-six cas étaient au stade tardif de la maladie (42 %) : 23 SLT (37 %) et trois cas présentant des troubles cognitifs isolés (5 %). Nous n'avons recensé aucun cas de syphilis tertiaire.

Depuis le début de la surveillance mise en place en France, la répartition des stades de syphilis est stable : 25 % de SP, 37 % de SS et 38 % de SLP [11].

La majorité de nos cas était au stade précoce de la maladie, ce qui a pu être en partie favorisé par le fait qu'il s'agisse du stade le plus symptomatique. La proportion de cas au stade de SS est similaire à celle retrouvée au sein du réseau de surveillance national français.

Toutefois, la part relativement importante des syphilis latentes (43 %) et le faible nombre de cas (11 %) diagnostiqués au stade primaire (stade pourtant obligatoire de la maladie) peuvent soulever plusieurs hypothèses :

- Chancre buccal, anal ou vaginal passé inaperçu.
- Erreur de diagnostic ou méconnaissance de la syphilis ; l'enquête menée auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles en 2008 [55] révèle que 32 % ont répondu ne pas avoir connaissance d'une recrudescence de la syphilis en France et 36,5 % ne pas être au courant des facteurs de risque associés (HSH et séropositivité VIH).
- Retard de diagnostic en rapport avec l'âge avancé de certains cas et la fréquence de certaines comorbidités qui peuvent retarder l'évocation d'une IST. En effet, dans notre étude, sept cas avaient plus de 60 ans. Une étude menée en Chine [56] incluant 83 944 cas de syphilis a également constaté que les cas âgés de plus de 60 ans étaient diagnostiqués à un stade plus tardif de la maladie (syphilis latente ou tertiaire).

A contrario, le faible nombre de cas diagnostiqués au stade primaire au CHP peut être expliqué par une prise en charge ambulatoire des patients à ce stade par le médecin généraliste.

Seuls deux chancres oro-buccaux ont été relevés dans notre étude alors que la transmission de la syphilis par fellation est reconnue comme jouant un rôle important dans l'épidémie actuelle, en raison d'un changement des comportements sexuels.

Deux cas séronégatifs VIH présentaient des chancres multiples alors qu'une étude prospective menée par Rompalo *et al* a mis en évidence une fréquence plus importante des chancres multiples chez les sujets co-infectés VIH-syphilis [57].

4.2.5. Difficultés diagnostiques de la neurosyphilis

Dans notre étude, six cas présentaient des signes neurologiques avec une sérologie positive (TPHA + et VDRL +) en faveur d'une syphilis.

Seuls quatre cas ont bénéficié d'une évaluation du LCR : trois d'entre eux présentaient des troubles cognitifs et un cas, une diplégie faciale. Le diagnostic de neurosyphilis, déterminé par la positivité du TPHA et du VDRL dans le LCR, n'a été confirmé chez aucun patient.

Deux cas présentaient une paralysie faciale et n'ont pas eu de PL.

Par ailleurs, nous avons répertorié 20 cas de sérologies syphilitiques positives (TPHA et VDRL tous deux positifs), non interprétées ou considérées comme des cicatrices sérologiques (sans antécédent répertorié de syphilis dans le dossier du patient) chez des personnes âgées qui présentaient des symptômes neurologiques (troubles du comportement, troubles cognitifs...) et pour lesquelles la sérologie avait été réalisée systématiquement lors du bilan d'entrée dans le service de Neurologie.

L'analyse des cas de syphilis présentant des symptômes neurologiques dans notre cohorte rétrospective a permis de soulever deux remarques :

- Un manque d'homogénéité de la pratique de la PL au CHP en présence de symptômes neurologiques.
- La difficulté d'évoquer un diagnostic de neurosyphilis, particulièrement chez les personnes âgées qui peuvent présenter des troubles neurologiques et/ou psychiatriques multifactoriels avec le risque de sous-estimer des cas de syphilis tardives. En effet, des sujets présentant des troubles cognitifs ont bénéficié d'un dépistage systématique de la syphilis lors du bilan d'entrée dans le service de Neurologie alors que les résultats ne sont pas tous interprétés ou considérés par défaut comme des cicatrices sérologiques.

Une étude rétrospective menée en Californie entre 2001 et 2004 a montré que le risque de neurosyphilis chez les patients au stade de syphilis précoce était de 2,1 % chez les séropositifs VIH contre 0,6 % chez les sujets séronégatifs VIH [58]. Une étude rétrospective menée aux Pays-Bas entre 1999 et 2010 a montré que l'incidence annuelle de neurosyphilis était de 0,7/100 000 chez les hommes et de 0,2/100 000 chez les femmes avec un âge médian respectif de 47 et 54 ans [59].

Les résultats de ces deux études doivent être interprétés avec prudence, les informations étant recueillies rétrospectivement et le diagnostic de neurosyphilis non validé. Néanmoins, ils permettent d'émettre des hypothèses concernant les facteurs de risque de neurosyphilis : le sexe masculin, le plus jeune âge, le statut HSH et la séropositivité VIH. Dans notre étude, les six cas qui présentaient des signes neurologiques étaient des hommes : l'âge médian était de 55,5 ans, 50 % d'entre eux étaient séropositifs VIH et l'orientation sexuelle n'était connue que pour un cas (HSH).

La prévalence des maladies neurodégénératives et/ou psychiatriques chez les personnes âgées incite plus à évoquer ces diagnostics. Cependant, la sérologie syphilitique est recommandée dans le bilan diagnostique d'une démence [60] et il

peut être difficile de distinguer une cicatrice sérologique de troubles neuropsychiatriques liés à une neurosyphilis.

Dans notre étude, parmi les trois cas qui présentaient des troubles cognitifs isolés, deux avaient un diagnostic présumé de neurosyphilis (analyse du LCR montrant une hyperprotéinorachie, une pléiocytose, un TPHA positif mais un VDRL négatif). Cependant, des auteurs ont décrit des cas de démence syphilitique chez des patients ayant un VDRL négatif dans le LCR [61, 62].

D'autres travaux vont dans ce sens. D'après la plus grande série de neurosyphilis décrite depuis l'utilisation de la pénicilline, incluant 161 cas, 50,9 % étaient révélés par des manifestations psychiatriques et démentielles avec une latence maximale de 41 ans avant l'apparition des symptômes [63]. L'étude menée par Zheng D *et al* [64] chez 116 cas de neurosyphilis âgés de 30 à 76 ans montre également une fréquence importante des symptômes psychiatriques avec modifications du comportement (87 %) ainsi que des degrés variés de démence (85 %). Concernant l'analyse du LCR, une pléiocytose était retrouvée chez 56 d'entre eux et une positivité du VDRL chez 100 sujets.

Ces résultats révèlent le manque de consensus et de recommandations précises concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant des troubles cognitifs avec une sérologie syphilis positive.

Marra *et al* ont proposé des critères diagnostiques de neurosyphilis [65] :

- Sérologie tréponémique positive
- **Associée** à des symptômes et signes de neurosyphilis
- **Associée** à une positivité du VDRL dans le LCR **ou** leucorachie > 5/ μ L **ou** protéinorachie > 45 mg/dL.

4.3. Prise en charge

4.3.1. Modalités de la prise en charge thérapeutique

La prise en charge des cas de syphilis a pu être analysée chez seulement 81 % des cas, en raison d'une perte d'informations liée au recueil rétrospectif des données. Il a notamment été difficile de connaître les traitements instaurés chez les cas diagnostiqués au CDAG, du fait de l'anonymat des dossiers.

La majorité des cas de syphilis (n=33 soit 66 %) ont été pris en charge en milieu hospitalier permettant de garantir l'observance thérapeutique, importante dans l'optique de la guérison de cette infection et donc du contrôle de l'épidémie.

4.3.2. Evaluation de la prise en charge thérapeutique

Nous avons pris en référence les recommandations de la SFD [23] afin d'évaluer la prise en charge thérapeutique. Celles-ci préconisent, quel que soit le statut VIH :

- Lors d'une **syphilis précoce sans signe neurologique** : une injection IM unique de 2,4 MU de BPG. En cas d'allergie à la pénicilline, la doxycycline *per os* est recommandée (100 mg/12 heures) pendant 14 jours, mais son utilisation n'est pas validée chez les patients séropositifs VIH.
- Lors d'une **syphilis tardive sans signe neurologique** : trois injections IM de 2.4 MU de BPG à une semaine d'intervalle. En cas d'allergie à la pénicilline, aucune alternative à une désensibilisation n'est proposée.
- En présence de **signes neurologiques** : perfusion IV de pénicilline G, 20 MU par jour, pendant 10 à 15 jours. En cas d'allergie à la pénicilline, aucune alternative à une désensibilisation n'est proposée.

4.3.2.1. Evaluation de la prise en charge thérapeutique des syphilis précoces sans signe neurologique

La majorité des cas de syphilis précoces sans signe neurologique (n=19 soit 68 %) a reçu un traitement conforme aux recommandations de la SFD : pour 18 cas, une injection IM de BPG et un cas allergique à la pénicilline, séronégatif VIH, a pris de la doxycycline *per os* pendant 15 jours.

Neuf cas (31 %) ont reçu un traitement excessif : trois injections de BPG pour sept cas (24 %) et deux injections de BPG pour deux cas (7 %).

Un cas séropositif VIH de découverte récente a reçu un traitement par ceftriaxone IM pendant 10 jours, non recommandé par la SFD [23], mais validé par l'OMS [44] et le CDC [45].

Une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés effectuée par Liang Z *et al* [66] a montré qu'il n'y avait aucune preuve de la moindre efficacité de la ceftriaxone comparativement à la pénicilline G dans le traitement de la syphilis précoce. En effet, il n'y avait aucune différence significative du taux de réponse sérologique à M3, M6, M12, du taux d'échec thérapeutique et de la survenue d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement. Cependant, chez les patients allergiques à la pénicilline, ils recommandent la réalisation d'un test cutané allergique avant l'administration de ceftriaxone, en raison de réactions croisées pénicilline – céphalosporines de 3^{ème} génération.

4.3.2.2. Evaluation de la prise en charge thérapeutique des syphilis tardives sans signe neurologique

Sur les 15 cas de syphilis tardives sans signe neurologique dont nous connaissons la prise en charge, seuls quatre (27 %) ont bénéficié d'un traitement adéquat. Dix cas (67 %) ont reçu un traitement insuffisant (une seule injection de BPG) et tous étaient au stade de SLT.

Un cas séropositif VIH a reçu un traitement oral par doxycycline pendant quatre semaines. Ce traitement est toléré par l'OMS et les recommandations européennes [44, 46]. Toutefois, la prise orale bi-quotidienne et sur une longue durée, expose aux risques de mauvaise observance du patient et de complications (effets indésirables, échec du traitement...).

Ces résultats révèlent la nécessité d'une extrême rigueur dans l'interprétation des sérologies positives chez les patients asymptomatiques, en recherchant systématiquement la notion d'une sérologie antérieure, le risque étant de les considérer à tort comme des syphilis précoces. Dans notre étude, seuls quatre cas asymptomatiques avaient une sérologie négative antérieure connue. Le risque est donc de traiter insuffisamment ces syphilis asymptomatiques avec la survenue d'éventuelles complications, notamment neurologiques.

Toutefois, il existe un biais lié au caractère rétrospectif de l'étude. Le médecin en charge du cas asymptomatique a pu avoir en sa connaissance une sérologie antérieure réalisée en ville, sans la notifier dans le dossier.

4.3.2.3. Evaluation de la prise en charge thérapeutique des cas de syphilis en présence de signes neurologiques

Seuls 50 % des cas présentant des signes neurologiques ont reçu le traitement recommandé par pénicilline G en IV.

Un cas séropositif VIH qui présentait une paralysie faciale associée à des syphilides cutanées, a été insuffisamment traité par deux injections IM de BPG et n'a pas eu de PL au préalable.

Un cas séropositif VIH a reçu de la ceftriaxone IV pendant 10 jours mais les données concernant son utilisation sont limitées et ce traitement est proposé uniquement par les recommandations européennes 2014 en 2^{ème} intention [46].

Au vu de ces résultats, il apparaît important d'améliorer la prise en charge des cas de syphilis au CHP, notamment des formes tardives ou accompagnées de symptômes neurologiques, en insistant sur la nécessité de rechercher une sérologie antérieure chez les patients asymptomatiques et en appliquant les nouvelles recommandations thérapeutiques de la SFD parues en 2016.

4.3.3. Evaluation du suivi

Dans notre étude, le pourcentage de perdus de vue est élevé : 29 cas (47 %) n'ont pas eu de suivi clinique ni sérologique au CHP. Seuls cinq cas (8 %) ont eu le suivi recommandé, soit des contrôles du VDRL à M3, M6, M12 et M24 après le traitement.

Pour 15 cas sur 29 n'ayant pas eu de suivi sérologique au CHP, les médecins traitants ont pu être joints et seule une minorité (trois cas) a bénéficié d'un suivi sérologique en ville.

D'autres études ont relevé comme nous l'échec de la surveillance. Dans l'étude de Pastuszczak *et al*, seulement 25 % des patients semblent bénéficier d'un suivi sérologique à distance de l'épisode initial [67]. Une étude Belge a rapporté que dans la majorité des cas, les épisodes de réinfection étaient souvent asymptomatiques, d'où l'importance du suivi sérologique systématique afin d'éviter la découverte des syphilis à un stade tardif avec un risque plus important de complications neurologiques ou autres [68].

A partir de notre travail, des hypothèses au défaut du suivi ont été émises. La première est certainement la méconnaissance des médecins de la nécessité d'un suivi sérologique rigoureux à 3, 6, 12 et 24 mois après le traitement d'un épisode de syphilis. Mais, on peut supposer également la possibilité d'inobservance du suivi par le patient : Oubli ? Défaut d'information sur la maladie ? Refus délibéré d'être suivi ?

Il apparaît indispensable de mettre en place des mesures supplémentaires pour améliorer le suivi, mesures qui restent à définir. Le médecin généraliste, coordonnateur du parcours de soins, a un rôle prépondérant dans cette surveillance et doit y être sensibilisé. Il est impératif de poursuivre les efforts pour informer le corps médical et le public de la résurgence de la syphilis. Le renforcement de mesures de prévention et le développement d'une surveillance attentive de la maladie auprès des médecins généralistes doivent être encouragés.

Nous avons pris connaissance après réalisation de l'étude de nouvelles recommandations de la HAS concernant le suivi sérologique des patients après traitement. Un contrôle du TNT est désormais recommandé à 3, 6 et 12 mois (plus fréquemment chez les patients VIH positifs et la femme enceinte) en cas de syphilis précoce et à 6, 12 et 24 mois en cas de syphilis tardive [69].

4.3.4. Evaluation de l'efficacité

L'objectif de décroissance du VDRL a été atteint pour 77 % des cas de syphilis précoces et 80 % des cas de syphilis tardives pour lesquels un suivi sérologique a été effectué au CHP. La négativation du VDRL a été obtenue chez 41 % des cas suivis au CHP. Nous avons relevé six cas en échec thérapeutique et seuls deux ont bénéficié d'un nouveau traitement.

En l'absence de test spécifique de guérison, les tests sérologiques non tréponémiques quantitatifs sont utilisés pour surveiller l'efficacité thérapeutique. Afin d'éliminer un biais de mesure, il est recommandé de réaliser ces tests dans le même laboratoire, ce qui a pu être réalisé dans notre étude puisque tous les titrages de VDRL ont été réalisés au sein du laboratoire de bactériologie du CHP.

Nous avons pris comme critère d'efficacité du traitement la décroissance du titre du VDRL d'un facteur au moins égal à 4 (2 dilutions) :

- A M3, même si le taux de VDRL à M6 n'était pas renseigné ou
- A M6 ou M12 pour les cas n'ayant eu qu'un seul contrôle du taux de VDRL.

La SFD [23] considère la négativation du VDRL comme le meilleur critère de guérison. Théoriquement, celui-ci se négative à un an dans les syphilis primaires et deux ans dans les syphilis secondaires. Lors des syphilis tardives, il se négative rarement, d'autant plus rarement que la syphilis est ancienne et que le taux de VDRL de départ est faible. Toutefois, on ne retrouve aucune mention de la conduite à tenir en cas, non pas d'augmentation du VDRL (évoquant une réinfection avec la nécessité d'un nouveau traitement), mais de non-diminution.

Les résultats de notre travail en termes d'efficacité thérapeutique sont décevants et 67 % des cas considérés en échec thérapeutique n'ont pas eu de traitement supplémentaire. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, seuls 8 % des cas de notre étude ont eu le suivi recommandé (contrôle du VDRL à M3, M6, M12 et M24) et pour certains cas, nous ne disposons que d'une seule valeur de VDRL de contrôle. De plus, 67 % des cas de syphilis tardives ont reçu un traitement antibiotique insuffisant. Ainsi, les cas que nous avons considérés en échec thérapeutique sont-ils de réels échecs ? Ne sont-ils pas plutôt liés à une décroissance plus lente du VDRL pour les cas de syphilis tardives ou à un traitement antibiotique insuffisant ?

Une revue récente de la littérature [70] a été menée afin d'identifier les facteurs associés à un succès thérapeutique (défini par la décroissance du titre de TNT d'un facteur 4) chez des sujets infectés ou non par le VIH, âgés de 18 à 71 ans. Les facteurs associés à un succès thérapeutique étaient le jeune âge, un taux élevé de TNT lors du diagnostic et un stade de syphilis précoce. Chez les séropositifs VIH, le taux de CD4 et la charge virale n'influençaient pas le succès thérapeutique. 20,5 % des patients à 6 mois et 11,2 % des patients à 12 mois avaient une réponse sérologique insuffisante (non diminution d'un facteur 4 du titre de TNT) sans que l'on puisse parler d'un échec thérapeutique (augmentation d'un facteur 4 du titre de TNT en l'absence de réinfection) ni d'une réinfection (augmentation d'un facteur 4 du titre de TNT avec la notion d'un rapport sexuel non protégé avec un partenaire potentiellement infecté).

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'échec thérapeutique. Quelle attitude devons-nous adopter devant une positivité persistante du TNT sans augmentation d'un facteur 4 ni d'histoire évidente de réinfection : Réinfection ? Echec thérapeutique ? Ceci souligne l'importance de réaliser des études prospectives afin d'évaluer la réponse sérologique et de définir une attitude consensuelle à adopter chez les patients dont la diminution du TNT est jugée insuffisante.

4.4. Evaluation du travail : forces et limites

4.4.1. Forces

Jusqu'à présent, aucun site de la Dordogne ne participe de manière stable à la déclaration volontaire des cas de syphilis à travers le réseau national de surveillance. Notre travail est le seul à approcher de manière détaillée l'épidémiologie de cette infection résurgente.

En effet, notre étude est la première à décrire les données épidémiologiques, sociodémographiques et médicales ainsi que la prise en charge des cas de syphilis (diagnostic, traitement et suivi) au Centre Hospitalier de Périgueux de 2001 à 2014.

Le recueil rétrospectif des résultats sérologiques et des traitements a permis de connaître les pratiques professionnelles au sein de cette structure et ainsi de mettre en exergue les forces et faiblesses de la prise en charge.

En outre, notre travail souligne la complexité du diagnostic de la syphilis, notamment dans ses atteintes neurologiques et les difficultés du suivi sérologique.

Le recueil et l'analyse de tous les TPHA positifs réalisés au CHP durant cette période ainsi que l'analyse de tous les dossiers et la recherche active des perdus de vue par une seule examinatrice renforcent la rigueur et l'exhaustivité du travail.

Ainsi, notre étude a consisté en une évaluation des pratiques professionnelles et offre des perspectives d'amélioration de celles-ci dans la prise en charge des patients atteints de syphilis : mise à jour des connaissances avec notamment les dernières recommandations sur le traitement, rigueur dans le suivi sérologique, indication de réalisation de la ponction lombaire et interprétation de la sérologie dans le LCR, etc...

4.4.2. Limites

Le caractère monocentrique de l'étude et le petit échantillon ne permettent pas d'effectuer des analyses statistiques approfondies. Il aurait été intéressant de recueillir tous les cas de syphilis de Périgueux, voire de la Dordogne, en incluant les diagnostics réalisés par les médecins généralistes et les laboratoires de ville.

Notre étude présente des limites liées à son caractère rétrospectif. Les dossiers médicaux ne contenaient pas toujours les informations exhaustives, notamment concernant les comportements sexuels. Le recueil rétrospectif d'informations concernant les cas de syphilis au CDAG a été particulièrement difficile, d'une part liée à l'anonymisation des données et d'autre part, au traitement qui n'était pas toujours notifié dans le dossier. Les patients diagnostiqués au CDAG pouvaient être convoqués en hôpital de jour pour la prise en charge thérapeutique sans que nous puissions les identifier.

L'irrégularité du suivi sérologique avec un nombre important de perdus de vue diminue la puissance de notre étude et ne permet pas de tirer de conclusions concernant la cinétique de décroissance du VDRL et l'efficacité thérapeutique.

Ces biais pourraient être, du moins en partie, levés par une étude prospective étendue à l'ensemble de la Dordogne. Elle permettrait un recueil exhaustif et une approche plus fiable de l'épidémiologie de l'infection syphilitique à l'échelle du département. Il semblerait également intéressant d'encourager le CeGIDD de Périgueux à la déclaration des cas au réseau national de surveillance.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Devant l'épidémie de syphilis sévissant depuis les années 2000, l'objectif de notre travail était de démontrer à travers les cas de syphilis diagnostiqués au sein du CHP que la Dordogne n'avait pas été épargnée par la résurgence de cette infection.

La recrudescence actuelle de la syphilis, IST que l'on croyait disparue il y a un peu plus de 10 ans, est multifactorielle. Elle est le marqueur d'une augmentation des prises de risques dans les pratiques sexuelles, notamment pour les rapports oro-génitaux, chez des sujets relativement jeunes.

Soixante-deux cas de syphilis primaires, secondaires et latentes entre 2001 et 2014 ont été inclus dans notre étude, principalement des hommes, d'âge médian 37 ans et parmi eux, plus d'1/3 étaient séropositifs pour le VIH. Il s'agit donc d'une population cible pour les messages de prévention du risque vénérien.

Notre étude souffre d'un écueil principal, limitant la généralisation des résultats qui en sont issus, lié à son caractère rétrospectif, notamment concernant l'orientation sexuelle des patients. Toutefois, le recueil rétrospectif des données a permis d'étudier les pratiques professionnelles au sein du CHP notamment l'interprétation des sérologies et la prise en charge des cas de syphilis (pratique de la PL en présence de signes neurologiques, traitement, suivi...).

Des efforts sont à encourager concernant l'analyse des résultats sérologiques, notamment l'interprétation des sérologies positives chez des patients asymptomatiques avec la nécessité de rechercher une éventuelle sérologie antérieure. De même, le dépistage systématique de la syphilis lors du bilan d'entrée d'hospitalisation chez des patients présentant des troubles cognitifs ne doit pas être banalisé.

Le **traitement** des syphilis précoces était globalement conforme aux recommandations. En revanche, il est nécessaire d'améliorer la prise en charge thérapeutique des cas de syphilis tardives ou présentant des signes neurologiques en sensibilisant les praticiens hospitaliers aux nouvelles recommandations.

L'analyse du **suivi** sur deux ans montre un défaut de réalisation du suivi sérologique. S'agit-il d'une mauvaise application des recommandations par les médecins ? D'un défaut d'observance de la part des patients ? Des mesures sont à mettre en place pour mieux les sensibiliser à la nécessité et à l'importance du suivi.

Nous pouvons définir **quatre niveaux d'intervention** pour le contrôle de l'épidémie de syphilis :

- Traitement du patient le plus précocement possible, selon les recommandations nationales et internationales afin de limiter la transmission de l'infection et l'apparition de complications tardives.
- Dépistage et traitement du ou des partenaires sexuels du cas index.
- Messages de prévention ciblés et adaptés avec rappel de l'importance des relations sexuelles protégées en insistant sur le port de préservatifs lors des

fellations, qui seraient responsables de 50 % des contaminations selon les données du réseau de surveillance.

- Information des praticiens hospitaliers et des médecins généralistes sur la résurgence de la syphilis. Des formations spécifiques de sensibilisation aux formes cliniques de la syphilis, à l'interprétation des tests sérologiques, au développement d'un suivi rigoureux de la maladie s'avèrent nécessaires.

En outre, il semble indispensable d'inciter les médecins de la Dordogne à participer à la déclaration volontaire des cas à travers le réseau national de surveillance de la syphilis (résIST). Ceci permettrait d'effectuer une évaluation prospective des données épidémiologiques et médicales de cette épidémie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.** Santé publique France. Le VIH et les infections sexuellement transmissibles en Nouvelle-Aquitaine [Internet]. Bulletin de veille sanitaire- N°6. Dec 2016 [consulté le 22/04/2017]. Disponible sur : http://www.corevih-aquitaine.org/sites/corevih.cpm.aquisante.priv/files/u25/BVS_VIHIST_2015_ALP_C_0.pdf
- 2.** Saint-Martin P. Apport de la paléopathologie au diagnostic de la syphilis [Internet]. Journée d'études sur la syphilis, organisée le 26/09/08 à Tours. [consulté le 12/03/2017]. Disponible sur : http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhd/ecrits/morbus_gallicus_2008.pdf
- 3.** Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. *J Med Life*. 2014 Mar 15;7(1): 4–10.
- 4.** Tilles G, Wallach D. Le traitement de la syphilis par le mercure. *Histoire des Sciences Médicales*. 1996, Tome XXX(4).
- 5.** O'Shea J.G. Two minutes with venus, two years with mercury. Mercury as an antisiphylitic hemotherapeutic agent, *J.Roy, Soc.Med*. 1990,83:392-395.
- 6.** Astruc J. *Traité des maladies vénériennes*, 4^e édition. Paris : Chez la veuve Cavelier et fils;1773.
- 7.** OMS. Projets de stratégies mondiales du secteur de la santé. Infections sexuellement transmissibles 2016-2021 [Internet]. 16 Mai 2016. [consulté le 17/03/2017]. Disponible sur : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_33-fr.pdf?ua=1
- 8.** Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. *Genitourin Med* 1994;70:15-21.
- 9.** Couturier E, Dupin N, Janier M et al. Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;35-36:168-9.
- 10.** Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau A-L, Warszawski J, Couturier S, Laporte A. Evaluation de l'action d'incitation au dépistage de la syphilis dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit, Paris, mai-septembre 2002. In *VS*, collection Enquêtes-études, janvier 2005.
- 11.** Ngangro N, Viriot D, Fournet N, De Barbeyrac B, Goubard A, Dupin N et al. Les infections sexuellement transmissibles bactériennes en France : situation en 2015 et évolutions récentes. *Bull Epidemiol Hebd*. 29 nov 2016;(41-42):738-44.
- 12.** Doherty L, Fenton K, O'Flanagan D, Couturier E. Evidence for increased transmission of syphilis among homosexual men and heterosexual men and women in Europe. *Euro Surveill*.2000;4(50).
- 13.** Borisenko KK, Tichonova LI, Renton AM. Syphilis and other sexually transmitted infections in Russian Federation. *Int J STD AIDS* 1999;10:665-8.
- 14.** Patton M, Su J, Nelson R et coll. Primary and Secondary Syphilis — United States, 2005–2013. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:402-6.

- 15.** Agence de la santé publique du Canada. La syphilis infectieuse au Canada: 2003-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC). 2015;41-02.
- 16.** Dupin N. Syphilis. Rev Med Int. 2016;37:735-742.
- 17.** Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. Am J Public Health. 2002;92:388-94.
- 18.** Velter A, Saboni L, Bouyssou A, Semaille C. Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et lesbiennes 2011. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(39-40):510-6.
- 19.** CNR Syphilis. Infos [Internet]. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: <http://www.cnr-syphilis.fr/syphilis.php>
- 20.** Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. J Chronic Dis 1955;2:311-44.
- 21.** Schuman SH, Olansky S, Rivers E, Smith CA, Rambo DS. Untreated syphilis in the male negro: background and current status of patients in the Tuskegee story. J Chronic Dis. 1956;2:543-58.
- 22.** Caumes E. Syphilis: le point en 2015. Rev Prat. Médecine générale. Oct 2015;29(947):632-34.
- 23.** SFD. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles [Internet]. Févr 2016. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: [http://www.sfdermato.org/media/image/uploadeditor/files/Guidelines%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/uploadeditor/files/Guidelines%202016(1).pdf)
- 24.** DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. Clin Infect Dis. 1997 Aug;25(2):292-98.
- 25.** Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. Sex Transm Dis. 2010 Mar;37(3):153-58.
- 26.** Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. Am Fam Physician. 2012 Feb 1;85(3):254-62.
- 27.** Collège National des Enseignants de Dermatologie. Item 95: Maladies sexuellement transmissibles : Syphilis primaire et secondaire [Internet]. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_13/site/html/2.html#2
- 28.** Piérard-Franchimont C, Caucanas M, Quatresooz P, Piérard G.E. Comment j'explore...l'hypothèse diagnostique d'une syphilis. Rev Med Liège. 2011;66(10): 550-54.
- 29.** Dupin N. Syphilis- Aspects cliniques. Bull Epidemiol Hebd.2001;35:170-72.
- 30.** Forest A, Barrou Z, Verny M. Neurosyphilis et troubles cognitifs. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2013;11(4):423-31.

- 31.** SidaSciences. Infection à VIH et neurosyphilis [Internet]. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: <http://sidasciences.inist.fr/?Infection-a-VIH-et-neurosyphilis>
- 32.** Dupin N. Actualité sur la syphilis. La Lettre de l'Infectiologie. Mai-Juin 2013. Tome XXVIII(3):88-92.
- 33.** HAS. Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. [Internet]. Mai 2007. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france_2007_07_02__12_22_51_493.pdf
- 34.** HAS. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) [Internet]. Mai 2015. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/argumentaire_syphilis_vd.pdf
- 35.** Janier M. Neurosyphilis: étude du LCR. La Lettre du Neurologue. Nov 2002;9(6):323-324.
- 36.** Pilly. Infections sexuellement transmissibles (IST) : gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humains (HPV), trichomonose. 4^{ème} édition. Paris : Editions ALINEA plus;2016.p. 155-63.
- 37.** CNGOF. Prévention des risques foetaux : Infections bactériennes et grossesse [Internet]. [consulté le 20/03/2017]. Disponible sur: <http://www.fascicules.fr/data/consulter/gynecologie-polycopie-infections-bacteriennes.pdf>
- 38.** Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. A systematic literature review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2013;91:217-26.
- 39.** InVS. Diagnostic sérologique de la syphilis [Internet]. Juin 2004. [consulté le 05/12/2015]. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2004/diag_ser_syphilis_230604/diag_ser_o_syphilis.pdf
- 40.** Farhi D, Dupin N. Infections sexuellement transmissibles. Rev Prat. 15 Sept 2007. 57:1471-80.
- 41.** Becker P.S, Akins D.R, Radolf J.D, Norgard M.V. Similarity between the 38-kilodalton lipoprotein of *Treponema pallidum* and the glucose/galactose-binding (Mg1B) protein of *Escherichia coli*. Infection and immunity. 1994;62(4):1381-91.
- 42.** Lorléac'h A, Bruyand M, Milpied B, Pereyre S, Neau D, Cazanave C, Ragnaud J-M. Syphilis chez les patients infectés par le VIH: étude rétrospective de 144 cas. Medecine Mal Infect. 2009 June;39(Suppl 1):S40.
- 43.** Buchacz K et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS. 2004;18:2075-79.

- 44.** WHO. Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. 2016. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: <http://www.esculape.com/infectio/syphilis-guidelineOMS-2016.pdf>
- 45.** CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatments Guidelines [Internet]. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>
- 46.** Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. 2014 European Guideline on the Management of Syphilis [Internet]. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur : <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
- 47.** Conseil national de l'Ordre des médecins. Article 4-Secret professionnel [Internet]. Févr 2016. [consulté le 20/03/2017]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-4-secret-professionnel-913>
- 48.** Delatour F, Daniault K, Troussier T. Santé sexuelle : à quels professionnels s'adresser ? La santé en action [Internet]. Janvier-Mars 2013. [consulté le 20/03/2017]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/SLH/pdf/sante-action-423.pdf>
- 49.** Lesourd A, Ngo S, Sauvêtre G, Heron F, Levesque H, Marie I. Facial diplegia as the presenting feature of Lyme disease. *Rev Med Interne*. 2015 May;36(5):352-5.
- 50.** Matsumuro K, Izumo S, Nakamura A, Moritoyo T, Osame M. Two cases of facial diplegia with elevated serum antibodies to *Borrelia burgdorferi*. *Rinsho Shinkeigaku*. 1989 Sep;29(9):1152-5.
- 51.** Bouyssou A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I, Vernay-Vaisse C, Basselier B et al. La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009. *Bull Epidemiol Heb* 2011;26:294-8.
- 52.** Wiehe SE, Rosenman MB, Aalsma MC, Scanlon ML, Fortenberry JD. Epidemiology of Sexually Transmitted Infections Among Offenders Following Arrest or Incarceration. *Am J Public Health*. 2015 Dec;105(12):e26-e32.
- 53.** Lefebvre M, Biron C, Guillouzouic A, Juvin ME, Masseur A, Néel A et al. La syphilis au CHU de Nantes entre 2000 et 2010 : à propos de 36 patients hospitalisés. *Rev Med Int*. 2013;34:522-527.
- 54.** Katz KA, Lee MA, Gray T, Marcus JL, Pierce EF. Repeat syphilis among men who have sex with men-San Diego County, 2004-2009. *Sex Transm Dis*. 2011 Apr;38(4):349-52.
- 55.** Falchi A, Lasserre A, Bouyssou A, Turbelin C, Bianchi A, Blanchon T, et al. To the editor : Is syphilis a health matter for the French general practitioners? *Eur J Public Health* 2010.
- 56.** Wong NS, Huang S, Zheng H, Chen L, Zhao P, Tucker JD et al. Stages of syphilis in South China – a multilevel analysis of early diagnosis. *BMC Public Health*. 2017;17:135.

- 57.** Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraum MH, Brady W, Radolf JD et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. *Sex Transm Dis* 2001;28(3):158-165.
- 58.** Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, et al. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis* 2008;35(5).
- 59.** Daey Ouwens IM, Koedijk FD, Fiolet AT, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr* 2014;26(3).
- 60.** HAS. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. Juillet 2012. [consulté le 21/03/2017]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/lap_alzheimer_finale_web_juin2009.pdf
- 61.** Lessing S, Tecoma E : Perils of the prozone reaction : neurosyphilis presenting as an RPR negative subacute dementia. *Neurology* 2006;66:777.
- 62.** Lee JW, Wilck M, Venna N : Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. *Neurology* 2005;65:1838.
- 63.** Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:1727-1730.
- 64.** Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu Z, Xiao S, Xing Y, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis : a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:300-307.
- 65.** Marra CM, MD, FAAN. Neurosyphilis. *Continuum*. 2015 Dec;21(6):1714-1728.
- 66.** Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, Xu XF, Feng SX, Liu YQ, Jiang G. Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):6-11.
- 67.** Pastuszczak M, Jakiela B, Wieolwieyska-Szybinska D, Jaworek AK, Zeman J, Wojas-Pelc A. Utility of post-treatment follow-up visit at 3 months in patients treated for early syphilis. *Sex Transm Infect* 2012;88:312.
- 68.** Kenyon C, Lynen L, Florence E et al. Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis in Ampwerp, Belgium-1992-2012. *Euro Surveill* 2014;19:20958.
- 69.** HAS. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour l'acte de suivi thérapeutique des patients infectés par *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) [Internet]. Mars 2017. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/argumentaire_syphilis.pdf
- 70.** Sena A.C, Zheng X.H, Li T et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*.2015;15:479.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.