



HAL
open science

Facteurs associés au délai diagnostique de la syphilis

Pierre Lecomte

► **To cite this version:**

Pierre Lecomte. Facteurs associés au délai diagnostique de la syphilis. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01745461

HAL Id: dumas-01745461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01745461v1>

Submitted on 5 Jun 2018

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.

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
FACULTÉ DE MEDECINE**

sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

**THÈSE EN VUE DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée par

Pierre LECOMTE

né le 17 avril 1986 à Laval

Intitulé de la thèse :

*Facteurs associés au délai
diagnostique de la syphilis*

**Thèse soutenue à RENNES
le 27 mai 2016**

devant le jury composé de :

Alain DUPUY

Professeur –CHU Rennes / *Président du jury*

Pierre TATTEVIN

Professeur –CHU Rennes / *Directeur de thèse*

Jean-Marc CHAPPLAIN

Praticien hospitalier –CHU Rennes / *Juge*

Françoise TATTEVIN

Maître de conférence associé –CHU Rennes / *Juge*

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM Prénom	AFFECTATION
ANNE-GALIBERT Marie Dominique	Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Service de cytologie génétique et biologie cellulaire
BELLISSANT Eric	Pharmacologie
BELLOU Abdel	Fédération d'accueil et de traitement des urgences
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale, médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Service d'Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie Génétique Médicale
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation fonctionnelles
BONNET Fabrice	Département de médecine de l'adulte - Service d'endocrinologie
BOUDJEMA Karim	Département de chirurgie viscérale
BOUGET Jacques	Fédération d'accueil et de traitement des urgences
BOURGUET Patrick	Service de Médecine Nucléaire - CRLCC
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François	Service des maladies de l'appareil digestif
BRISSOT Pierre	Service de maladies du foie
BRISSOT Régine	Médecine physique et de réadaptation
CARRE François	Médecine du Sport
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CHALES Gérard	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire - C.C.P.
CUGGIA Marc	Biostatistiques, Informatique Médicale et technologies de la communication
DARNAULT Pierre	Anatomie Organogénèse
DAUBERT Jean-Claude	Cardiologie

DAYAN Jacques (professeur associé des universités)	Pédopsychiatrie - Centre Médico-Psychologique - 154 rue de Chatillon Rennes
DAVID Véronique	Laboratoire de génétique moléculaire et hormonologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie et Radiothérapie - CRLCC.
DECAUX Olivier	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement
DELAVAL Philippe	Pneumologie
DESRUES Benoît	Pneumologie
DEUGNIER Yves	Service des maladies du foie
DONAL Erwan	Département de cardiologie et maladies vasculaires
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes
DUPUY Alain	Dermatologie
DUVAUFERRIER Régis	Département de radiologie et d'imagerie médicale
ECOFFEY Claude	Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale II
EDAN Gilles	Clinique Neurologique
FERRE Jean Christophe	Service de radiologie et d'imagerie médicale
FEST Thierry	Laboratoire d'Hématologie biologique et Immunologie
FLECHER Erwan	Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie Infantile
GANDEMER Virginie	Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent
GANDON Yves	Département de radiologie et d'imagerie médicale
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et Zoologie appliquée
GARIN Etienne	Service de médecine nucléaire - CRLCC
GAUVRIT Jean-Yves	Service de radiologie et d'imagerie médicale
GODEY Benoit	O.R.L. et Chirurgie Maxillo-Faciale
GROSBOIS Bernard	Département de médecine de l'adulte
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie - Pôle Orthopédie, traumatologie, rhumatologie
GUIGUEN Claude	Parasitologie
GUILLÉ François	Directeur du CRLCC Centre Anti-Cancéreux
GUYADER Dominique	Hépatologie, Gastro-Entérologie

HOUOT Roch	Hématologie, Transfusion option Hématologie
HUSSON Jean Louis	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
HUTEN Denis	Fédération de chirurgie orthopédique
JEGO Patrick	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement
JEGOUX Franck	O.R.L. et Chirurgie Maxillo-Faciale
KAYAL Samer	Bactériologie-Virologie
KERBRAT Pierre	Cancérologie et Radiothérapie - CRLCC.
LAMY Thierry	Hématologie Clinique CRLCC
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; Pharmacologie clinique
LE BRETON Hervé	Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires
LE GUEUT Maryannick	Service de Médecine Légale et de médecine pénitentiaire
LE TULZO Yves	Réanimation Médicale
LECLERCQ Christophe	Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires
LECLERCQ Nathalie née RIOUX	Anatomie et Cytologie Pathologiques - Pôle cellules et tissus
LEGUERRIER Alain	Département de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et Médecine Nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie et Obstétrique
MABO Philippe	Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires
MALLEDANT Yannick	Anesthésie-Réanimation I - SAMU 35
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian	Clinique des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
MOIRAND Romain	Unité fonctionnelle d'Addictologie - Service d'hépto-gastro-entérologie
MORANDI Xavier	Anatomie - Service de Neurochirurgie
MORTEMOSQUE Bruno	Ophthalmologie
MOSSER Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire
MOULINOUX Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
MOURIAUX Frédéric	Service d'ophtalmologie
ODENT Sylvie	Service de Génétique Médicale

OGER Emmanuel	Pharmacologie Clinique
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pôle médico-chirurgical de pédiatrie et de génétique clinique
POULAIN Patrice	Département de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine
RAVEL Célia Nadège	Cytologie et Histologie - Pôle cellules et tissus
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
ROBERT-GANGNEUX Florence	Laboratoire de parasitologie et mycologie
ROUSSEY Michel - (Professeur émérite)	Pédiatrie Génétique Médicale
SAINT-JALMES Hervé	PRISM
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale Pôle anesthésie réanimation - SAMU
SEMANA Gilbert	INSERM 4917
SIPROUDHIS Laurent	Service des maladies de l'appareil digestif
SOMME Dominique	Service de médecine gériatrique LA TAUVRAIS
TARTE Karin	INSERM 4917
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses, maladies tropicales
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
TORDJEMANN Sylvie née LUBART	Pédopsychiatrie - Centre Médico-Psychologique - 154 rue de Chatillon Rennes
VERHOYE Jean-Philippe	Département de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire CCP
VERIN Marc	Neurologie
VERGER Christian - (Professeur émérite)	Médecine et Santé au travail - Centre antipoison
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Service de néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie Infantile - Pôle pédiatrique médico-chirurgical et génétique clinique
WATIER Eric	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
WODEY Eric	Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale II

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM Prénom	AFFECTATION
AMIOT née BARUCH Laurence	Hématologie
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie ; Hépatologie
BEGUE Jean-Marc	Physiologie Médicale
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire - Pôle cellules et tissus
CAUBETAIn	Médecine et Santé au Travail
DAMERON Olivier (Maître de Conférence)	Laboratoire d'Informatique Médicale
DE TAYRAC Marie	Biochimie et Biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et Mycologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et Biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie-Embryologie et Cytogénétique
EDELINE Julien	Cancérologie ; Radiothérapie
GUILLET Benoît	Département d'Hématologie Immunologie
HAEGELEN Claire	Anatomie Service de neurochirurgie
HUGÉ Sandrine née LAFAYE (professeur associé des universités de Médecine Générale)	Département de Médecine Générale
JAILLARD Sylvie	Cytologie et Histologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie
LAVENU Audrey (Maître de Conférence)	Biostatistique Laboratoire de pharmacologie
LE GALL François	Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
LE RUMEUR née FERRET Elisabeth	Physiologie Médiale

MAHÉ Guillaume	Service d'Imagerie médicale
MASSART née LE HERISSE Catherine	Biochimie générale et enzymologie
MENARD Cédric	Immunologie
MENER Eric (maître de conférences associé des universités de Médecine Générale à mi-temps)	Département de Médecine Générale
MILON née LE GUEN Joëlle	Anatomie Organogénèse
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia (Maître de Conférence)	INSERM U 49
MYHIE Didier (maître de conférence associé des universités de Médecine Générale)	Département de Médecine Générale
PANGAULT Céline	Hématologie ; Transfusion
RENAUT Pierric (maître de conférences associé des universités de médecine générale à mi-temps)	Département de Médecine Générale
REYMANN Jean-Michel	Pharmacologie
RIOU Françoise	Département de Santé Publique
ROPARS Mickaël	Anatomie Organogénèse
SAULEAU Paul	Neurologie 5ème étage
TADIÉ Jean Marc	Réanimation médicale, Médecine d'urgence
TATTEVIN-FABLET Françoise (maître de conférences associé des universités de Médecine Générale)	Département de Médecine Générale
THOMAS Patricia née AMÉ	Micro Environnement et Cancer - Immunologie
TURLIN Bruno	Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
VERDIER-LORNE Marie clémence	Pharmacologie
VINCENT Pascal	Bactériologie-Virologie

Facteurs associés au délai diagnostique de la syphilis.

Factors associated with diagnostic delay in syphilis.

Résumé

Objectif : Evaluer le délai diagnostique et ses déterminants chez les patients atteints par la syphilis.

Introduction : Depuis 2000, on observe une résurgence de syphilis. Le délai diagnostique est une priorité pour diminuer le risque de transmission, mais aussi pour limiter les séquelles.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective. Chez 48 patients hospitalisés pour une syphilis au CHU de Rennes de 2010 à 2015, nous avons évalué le délai diagnostique et étudié ses déterminants.

Résultats : Le délai médian entre les premiers symptômes et le premier recours médical, et entre ce recours et le diagnostic, ont été, respectivement, de 2 (IQR 0-8,5) et 1 semaine (IQR 0-4,5). Les antécédents d'infection sexuellement transmissible (IST), les signes oculaires et neurosensoriels, étaient associés à un délai de consultation plus court. Le recours initial à un médecin traitant était associé à un délai de diagnostic médical plus long. Les antécédents d'IST étaient associés à un délai diagnostique total plus court. Les patients dont le diagnostic avait été retardé ont présenté plus de séquelles. L'orientation sexuelle et les pratiques à risque n'étaient pas corrélées au délai diagnostique.

Conclusion : Les patients et les professionnels doivent être sensibilisés à cette résurgence, en connaître les présentations cliniques les plus fréquentes ainsi que les populations les plus exposées.

Abstract

Objective: To analyse diagnostic delay in syphilis patients.

Introduction: Since 2000, a resurgence of syphilis has been observed in most developed countries. The time required for a proper diagnosis is a priority to help reduce risks of transmission, but also to help reduce consequences.

Materials and Methods: Retrospective study. We evaluated the diagnostic delay and analyzed factors associated with delayed diagnosis among 48 patients diagnosed with syphilis at Rennes University Hospital from 2010 to 2015.

Results: The median time between first symptoms and health care contact and the median time between this first health care contact and diagnosis were, respectively, 2 (IQR 0-8.5) and 1 week (IQR 0-4.5). History of sexually transmitted infections (STI), eye and neurosensory signs, were associated with a shorter delay before consultation. The initial consultation by a general practitioner was associated with a longer delay for medical diagnosis. History of STIs was associated with a shorter total diagnostic delay. Patients with delayed diagnosis were more likely to present with sequelae. Sexual orientation and risk practices were not correlated with diagnostic delay.

Conclusion: Patients and health care workers must be aware of this resurgence and be informed about the most frequent symptoms, and the risk factors.

Remerciements :

Mes remerciements vont tout d'abord aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Alain Dupuy, vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pierre Tattevin, sans qui ce projet n'aurait jamais vu le jour. Fruit d'une inattendue mais heureuse rencontre dans un wagon de la ligne 4 du métro barcelonais, vous m'avez orienté vers un sujet d'actualité et plus pertinent que le travail que j'avais initialement entrepris. Un grand merci, pour avoir d'emblée accepté de diriger cette thèse, pour votre investissement dans le projet, pour les conseils avisés et pour votre réactivité. Notre collaboration pour ce travail restera pour moi un très bon souvenir.

A Madame le Docteur Françoise Tattevin, merci d'être présente pour juger ce travail et d'être la voix de la médecine générale au sein de ce jury.

A Monsieur le Docteur Chapplain Jean-Marc, d'avoir accepté de faire partie de ce jury afin d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier ensuite :

Emmanuelle SYLVESTRE, interne de santé Publique au service de pharmacologie clinique du CHU de Rennes pour ses conseils sur la méthodologie.

Enfin, mes remerciements vont à mes proches :

A Ikram, pour ton indéfectible et inconditionnel soutien. Merci de partager ma vie depuis déjà plus de 10 ans et de la rendre si douce.

A ma famille, **Florence, Jean, Mathilde, Dominique et Mathieu** pour m'avoir toujours encouragé dans ces longues années d'études. A **Mamie Thévalles** pour ton soutien, ta présence, tes petites attentions, ta générosité et le point de repère que tu as toujours été pour moi. A **Béatrice et François** qui me manquent...

A mon meilleur ami **Pitou** et mes vieux amis lavallois : **Michou, Charles, Hugo, Alex et Gus**. Merci d'être là depuis le début et de poursuivre l'aventure !

A Pym, pour être ce type extraordinaire.

A mes amis Rennais : **Morvan, God, Zgragy, Flo, Simon, Charles, Fanch, Arthur, Sam, Poupi, Nanard, Loïc, Kasdal, Mec Mec, Pipich, Edou, Alexia, Pierre-Marc, Nico, Alex, Jacky...**

A mes youpi : **Do, Dédé, Ionion, Thib et Guigui** pour tous ces bons souvenirs.

A mes amis du Vestiaire: **Ninit, Puyol, Guilz, Beef, Peter, Shmo et Max**, pour ces fantastiques et inoubliables voyages thérapeutiques.

A Aurélie...

Table des matières :

I. INTRODUCTION.....	13
II. MATERIEL ET METHODE	15
A. Lieu de l'étude	15
B. Sélection des patients.....	15
C. Recueil de données	15
D. Définition et classification.....	16
E. Analyses statistiques.....	16
III. RESULTATS.....	18
A. Sélection de la cohorte et stade de l'infection	18
B. Epidémiologie, sexualité et antécédents.....	19
C. Parcours de soins et protection sociale	21
D. Délais diagnostique.....	22
E. Présentation clinique.....	24
1. Signes cutanés et muqueux	24
2. Fièvre	25
3. Signes neurosensoriels.....	25
a) Signes oculaires	25
b) Signes neurologiques	26
c) Délai neurosensoriels (atteinte oculaire et/ou neurologique)	26
d) Neurosyphilis	26
4. Signes ostéoarticulaires	27
F. Co-infections par d'autres IST	27
G. Traitements.....	27
H. Suivi, séquelles et récurrences.....	28
I. Dépistage des partenaires.....	29
IV. DISCUSSION.....	30
V. CONCLUSION	36

Tableaux et Graphiques :

Tableau 1 : Données du laboratoire de bactériologie du CHU de RENNES entre le 01/01/2010 au 01/01/2015_____	18
Graphique 1 : Nouveaux diagnostics de syphilis active au CHU de Rennes du 01/01/2010 au 01/01/2015_____	19
Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients inclus _____	21
Tableau 3 : Délais diagnostiques en fonction des déterminants sociodémographiques, du parcours de soins, des présentations cliniques et des séquelles _____	23
Graphique 2 : Distribution des délais diagnostiques « totaux » des patients inclus _____	24
Tableau 4 : Traitements antibiotiques prescrits _____	28

I. INTRODUCTION

La syphilis est une maladie infectieuse bactérienne systémique sexuellement transmissible et strictement humaine causée par *Treponema pallidum*. Elle évolue en plusieurs phases et est responsable de manifestations cliniques hétérogènes, pouvant mimer d'autres pathologies. On distingue : la syphilis précoce qui regroupe la syphilis primaire, la syphilis secondaire et la syphilis latente précoce (découverte d'une sérologie syphilitique positive sans lésion clinique datant de moins d'un an) ; et la syphilis tardive qui regroupe la syphilis tertiaire et la syphilis latente tardive (non datable ou datant de plus d'un an) (1).

La durée moyenne d'incubation est de 3 à 4 semaines. La syphilis primaire est caractérisée par une ulcération muqueuse (génitale, anale ou buccale) appelée chancre. L'évolution se fait vers la régression spontanée sans séquelle en quelques semaines. Néanmoins, dans l'année qui suit, en l'absence de traitement, environ 30% des patients non traités vont présenter des signes de syphilis secondaire. Les éruptions cutanées sont fréquentes à cette phase, mais elles ne sont pas systématiques et sont entrecoupées de périodes asymptomatiques. A ce stade, des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, adénopathies diffuses) et des atteintes viscérales (oculaires, neurologiques, hépatiques, ostéo-articulaires) sont également possibles (1).

En France, la syphilis était une maladie considérée comme contrôlée dans les années 1990 (2), mais au début des années 2000, la résurgence de plusieurs infections sexuellement transmissibles (IST), dont la syphilis, a été observée alors même que l'obligation de déclarer les maladies vénériennes disparaissait (3).

Cette recrudescence des cas de syphilis est d'autant plus préoccupante qu'elle est connue pour favoriser la transmission d'autres IST, en particulier le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (4). De plus, dès la phase précoce, en l'absence de traitement, elle peut se compliquer de manifestations viscérales graves (1). Chez la femme, une syphilis active pendant la grossesse est responsable d'une morbi-mortalité néonatale et périnatale élevée (5).

De fait, afin d'éviter les complications inhérentes à la syphilis et les co-infections qu'elle favorise, la réduction du délai diagnostique est un enjeu majeur dans la prise en charge de cette maladie.

Les cliniciens doivent être sensibilisés à la grande variabilité sémiologique que peut induire la syphilis, afin de ne pas méconnaître son diagnostic.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser le parcours de soins et les données épidémiologiques et cliniques de patients atteints de syphilis afin de repérer les variables qui sont associées au délai diagnostique.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Lieu de l'étude

Le centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes est un établissement doté de 1623 lits dont 884 en médecine. En 2014, la grande majorité (90%) des patients accueillis provenaient de la région Bretagne, soit 75,23% d'Ille-et-Vilaine, 7,29% du Morbihan et 7,20% des Côtes-d'Armor.

B. Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, s'intéressant aux patients avec un diagnostic de syphilis établi entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} janvier 2015. Les patients étaient recrutés en croisant les données issues du laboratoire de bactériologie du CHU et les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les patients ont été inclus lorsqu'il existait un dossier d'hospitalisation dont le codage du PMSI était « Tréponème » ou « Syphilis » et si la sérologie était doublement positive, à savoir un test attestant de l'activité de la maladie : Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) ou Rapid Plasma Reagin (RPR) et un test spécifique des tréponématoses : *Treponema pallidum* Particule Assay (TPPA).

C. Recueil de données

Les informations étaient rapportées sur le logiciel tableur EXCEL® sous la forme d'une grille standardisée de recueil de données. Les données étaient extraites du contenu des dossiers papiers (observations, courriers, résultats biologiques, données administratives) des archives du CHU et des dossiers de consultation du service des maladies infectieuses, ainsi que des informations disponibles sur le « Portfolio » des malades, via l'intranet du CHU.

Pour chaque patient, il était extrait les données démographiques (âge, sexe, nationalité, catégorie socio-professionnelle, couverture sociale, orientation et pratiques sexuelles) ; les antécédents notables, en particulier l'infection par le VIH et les autres IST ; les traitements en cours ; les données cliniques (symptômes,

cinétique d'apparition, phase de la maladie) et biologiques ; le lieu de la première consultation ; le délai « patient », défini comme le temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le premier recours médical pour ces symptômes ; le délai « médical », temps écoulé entre ce premier recours et le diagnostic de syphilis ; le délai diagnostique « total » ; les données concernant l'évolution (séquelles, récurrence, surveillance biologique) et les informations disponibles sur le(s) partenaire(s) sexuel(s).

D. Définition et classification

Les diagnostics de syphilis ont été classés selon les critères du Centre Européen de Contrôle et de prévention des maladies (ECDC) (6).

Pour le diagnostic de neurosyphilis, il n'existe pas de recommandations consensuelles (6). Pour cette étude, le diagnostic était retenu si il était retrouvé une pléiocytose (≥ 5 éléments nucléés) et/ou une hyperprotéïnorrhachie $> 0,4$ g/L et/ou un VDRL positif dans le liquide cérébro-spinal (LCS). En cas de refus ou d'absence de ponction lombaire, si il existait des anomalies neurologiques objectives d'évolution favorable après traitement, le diagnostic de neurosyphilis était également retenu.

Les pratiques sexuelles étaient qualifiées de risquées lorsqu'il existait des rapports sexuels anaux non protégés et/ou au moins deux partenaires différents dans les 6 derniers mois (7).

Les catégories socio-professionnelles étaient recueillies selon la nomenclature des professions et catégories socio-professionnelles (PCS) modifiée de 2003.

E. Analyses statistiques

L'analyse descriptive a été faite sur l'ensemble des patients inclus. Cependant pour l'analyse des déterminants cliniques et les comparaisons de moyennes des délais diagnostiques, seuls les patients symptomatiques ont été analysés, car le délai diagnostique ne peut-être estimé en l'absence de symptôme.

Pour les comparaisons de moyennes, les échantillons étaient petits (<30) et la

distribution des variables quantitatives inconnue. Il a donc été utilisé un test non paramétrique et continu dit de Mann-Whitney. Le seuil de significativité bilatéral retenu était à 5 % ($p < 0,05$). En raison du faible effectif de l'échantillon, et afin d'évaluer la tendance des résultats si l'effectif avait été plus important, lorsque le seuil était compris entre 5 et 10%, les résultats étaient alors qualifiés de tendances.

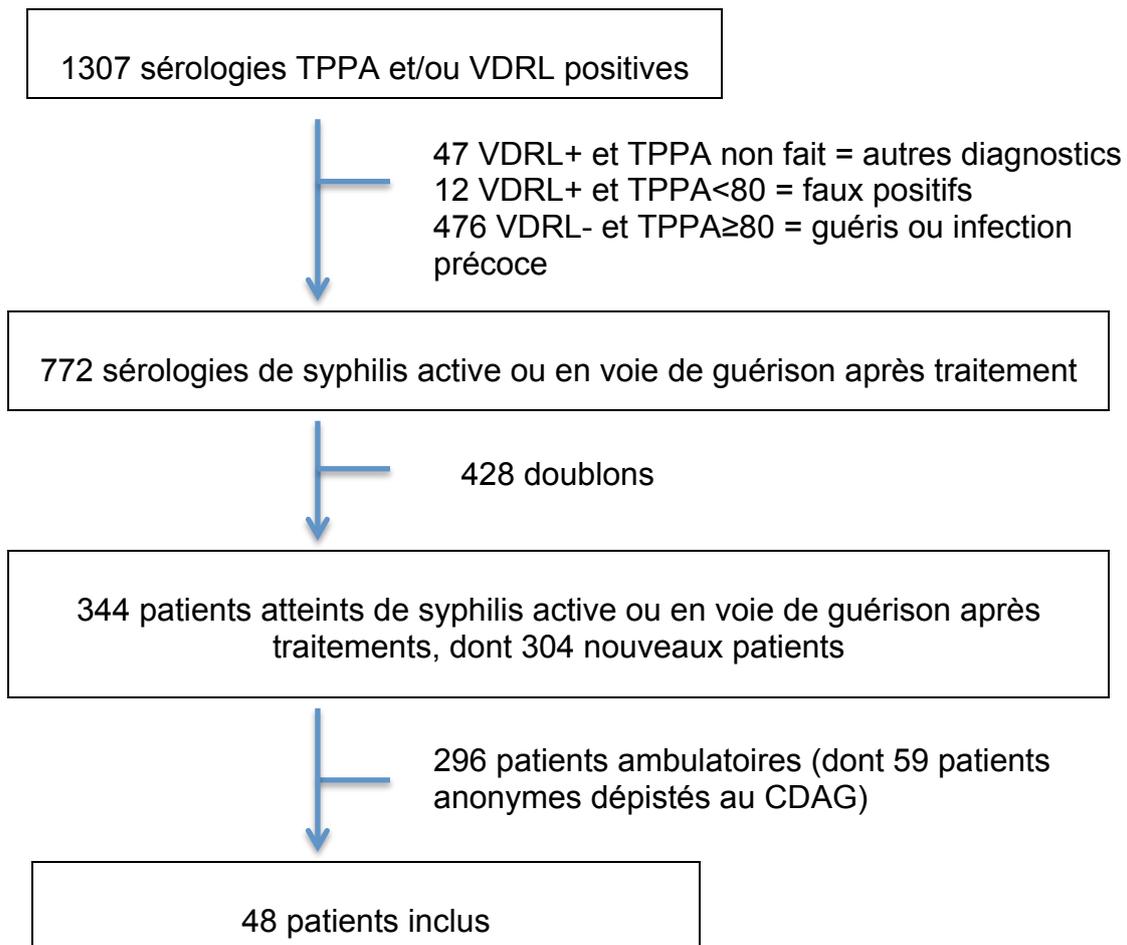
(8) Pour les calculs statistiques, le logiciel R disponible en ligne sur BiostaTGV a été utilisé (9).

III. RESULTATS

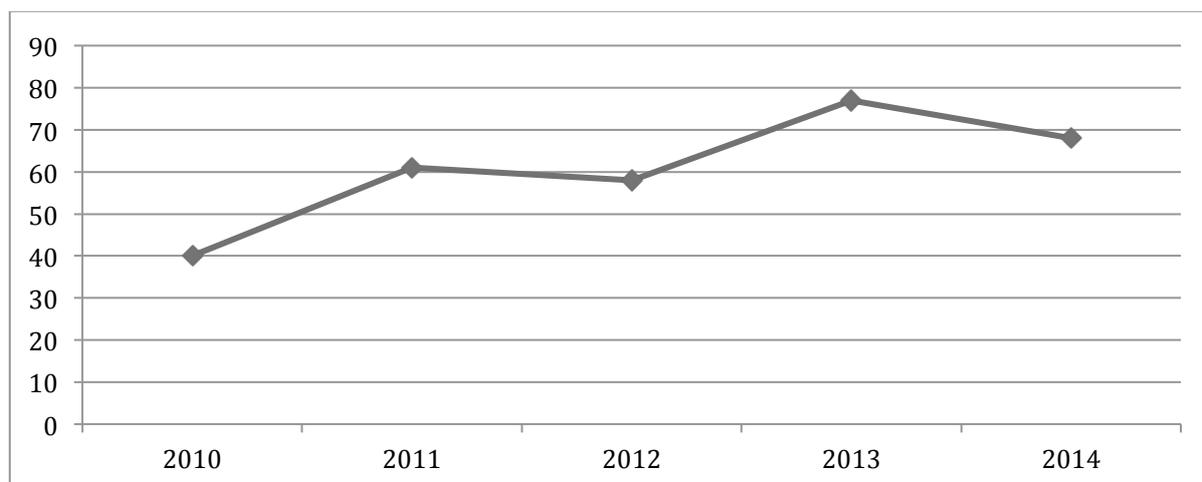
A. Sélection de la cohorte et stade de l'infection (Tableau 1)

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} janvier 2015, au laboratoire de bactériologie du CHU de Rennes, 1307 sérologies VDRL (ou RPR) et/ou TPPA ont été positives, dont 772 doublement positives. Après éviction des doublons et des patients déjà connus, nous avons retenu 304 nouveaux patients atteints d'une syphilis sur cette période. Sur le Graphique 1, on constate que l'incidence annuelle tend à augmenter entre 2010 et 2015.

Tableau 1 Données du laboratoire de bactériologie du CHU de RENNES entre le 01/01/2010 au 01/01/2015



Graphique 1 Nouveaux diagnostics de syphilis active au CHU de Rennes du 01/01/2010 au 01/01/2015



Parmi les 48 patients hospitalisés avec des données exploitables pour l'étude, 40 présentaient une syphilis précoce, dont 2 primaires (4%) et 38 secondaires (79%), et 8 présentaient une syphilis tardive, dont 6 latentes tardives (12%) et 2 tertiaires (4%). Parmi ces 48 patients, nous avons identifié 17 neurosyphilis (35%).

En dehors des 42 patients symptomatiques, les 6 syphilis latentes tardives ont été diagnostiquées sur cette période: 4 lors du bilan de début de grossesse, 1 lors de la découverte d'une infection VIH et 1 lors d'un bilan d'anévrisme de l'aorte ascendante (dont la morphologie scannographique n'était pas en faveur d'une étiologie syphilitique).

B. Epidémiologie, sexualité et antécédents (tableau 2)

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 45 ans (médiane 47, IQR 39-51). On ne retrouve pas de différence significative de délai diagnostique entre les plus et les moins de 47 ans. Les patients étaient de sexe masculin dans 85% des cas (n = 41). La nationalité était Française dans 96% des cas (n = 46).

La répartition des PCS était la suivante: ouvriers (n = 15, 33%*), employés (n = 10, 22%*), sans activités professionnelles (n = 10, 22%*), retraités (n = 6, 13%*), cadres et professions intellectuelles supérieures (n = 3, 6%*), professions intermédiaires (n = 2, 4%*). Il n'y a pas eu de différence significative de délai diagnostique selon les catégories socio-professionnelles. *% des patients ayant les données disponibles

La sexualité déclarée comprenait des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) (n = 25, 57%*) ou des hétérosexuels (n = 19, 43%*). Parmi les 21 patients rapportant des pratiques sexuelles à risque, 90% (n = 19) se déclaraient comme des HSH. Il n'a pas été montré de différence significative de délai diagnostique entre les patients avec des pratiques sexuelles à risque et ceux qui n'en n'avaient pas. *% des patients ayant les données disponibles

Les antécédents notables étaient principalement des IST (n = 12, 25%). Six patients étaient déjà diagnostiqués comme infectés par le VIH (12%), dont 5 traités par combinaisons d'antirétroviraux, et un patient non traité malgré un diagnostic datant de 5 ans. Les autres antécédents d'IST étaient une hépatite B guérie, 2 syphilis secondaires cutanées, 3 urétrites ou orchi-épididymites et 3 condylomatoses génitales ou anales.

Comme indiqué dans le tableau 3, les malades aux antécédents d'IST avaient un délai diagnostique « total » significativement plus court (p = 0,02), avec un délai moyen de 4,1 semaines (médiane 3 ; IQR 0-7,5) contre 9,3 semaines (médiane 6 ; IQR 3-14,5) pour ceux qui n'avaient pas d'antécédent d'IST connu. Le délai « patient » avait tendance à être plus court (p = 0,06). Le délai diagnostique « total » des patients VIH avait tendance à être plus court (p=0,1). Les délais « patients » et « médicaux » des patients VIH étaient plus courts mais sans différence significative avec le reste de l'échantillon.

Tableau 2 Principales caractéristiques des patients inclus

	<i>n (%)</i> *
Sexe	
Masculin	41 (85)
Féminin	7 (15)
Nationalité	
Française	46 (96)
Autres	4 (4)
Sexualité	
Homo- ou bisexuelle	25 (57)
<i>dont pratiques sexuelles à risque</i>	<i>19 (43)</i>
Hétérosexuelle	19 (53)
<i>dont pratiques sexuelles à risque</i>	<i>2 (4.5)</i>
Antécédent IST	
Oui	12 (25)
Non	36 (75)
Premier contact médical	
Médecin généraliste	31 (64.6)
Hôpital/Spécialiste	17 (35.4)
Protection sociale	
Oui	45 (98)
Non	1 (2)
Catégorie socioprofessionnelle	
Ouvriers	15 (32.6)
Employés	10 (21.7)
Sans activité professionnelle	10 (21.7)
Retraités	6 (13)
Prof. supérieures	3 (6.5)
Prof. intermédiaires	2 (4.5)

*% des patients ayant les données disponibles

IST= infection sexuellement transmissible

C. Parcours de soins et protection sociale (Tableau 2)

La majorité des patients (n = 46, 96%) avaient un médecin référent déclaré.

Pour les patients symptomatiques, le premier professionnel de santé consulté était un médecin généraliste (n = 28, 67%) ; un médecin hospitalier après passage aux urgences (n = 6, 14%) ; un ophtalmologue de ville (n = 5, 12%) ; un dermatologue de ville (n = 2, 5%) ; ou un neurologue (n = 1). En ce qui concerne, la découverte de syphilis latente, le diagnostic a été porté 3 fois par un médecin généraliste et 3 fois à l'hôpital.

Aucun des malades de notre échantillon n'a consulté de centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG).

Le diagnostic de syphilis a été porté par le médecin généraliste pour 5 patients symptomatiques (12%). Pour les 37 autres patients symptomatiques, le diagnostic a été porté à l'hôpital ou chez un spécialiste (88%).

Les patients qui ont consulté un médecin généraliste avaient un délai médical (5 semaines, médiane 1, IQR 0-6) significativement plus long ($p=0,02$) que ceux qui n'ont pas consulté de médecin généraliste (0,9 semaines, médiane 0, IQR 0-1).

La répartition des couvertures sociales était la suivante : Couverture générale + Mutuelle ($n = 34, 74\%^*$), Couverture générale seule ($n = 10, 22\%^*$), CMU ($n = 1, 2\%^*$), Aucune ($n = 1, 2\%^*$). On ne retrouve pas de différence significative de délai diagnostique entre les patients avec une couverture complète (base + mutuelle) et ceux moins bien assurés. *% des patients ayant les données disponibles

D. Délais diagnostique (Tableau 3 et graphique 2)

Le délai « patient » était en moyenne de 4,4 semaines (médiane 2, IQR 0-8,5). 43% des malades ont consulté dans un délai ≤ 1 semaine ($n = 18$).

Le délai « médical » était en moyenne de 3,6 semaines (médiane 1, IQR 0-4,5). 64% des malades ont eu un diagnostic de syphilis posé dans la semaine suivant leur première consultation ($n = 27$).

Le délai « total » était en moyenne de 8 semaines (médiane 5.5, IQR 3,5-14). 24% des malades avaient un diagnostic de syphilis posé dans les deux semaines suivant le début des symptômes, 45% dans le mois et 74% dans les 3 mois.

Tableau 3 Délais diagnostiques en fonction des déterminants sociodémographiques, du parcours de soins, des présentations cliniques et des séquelles

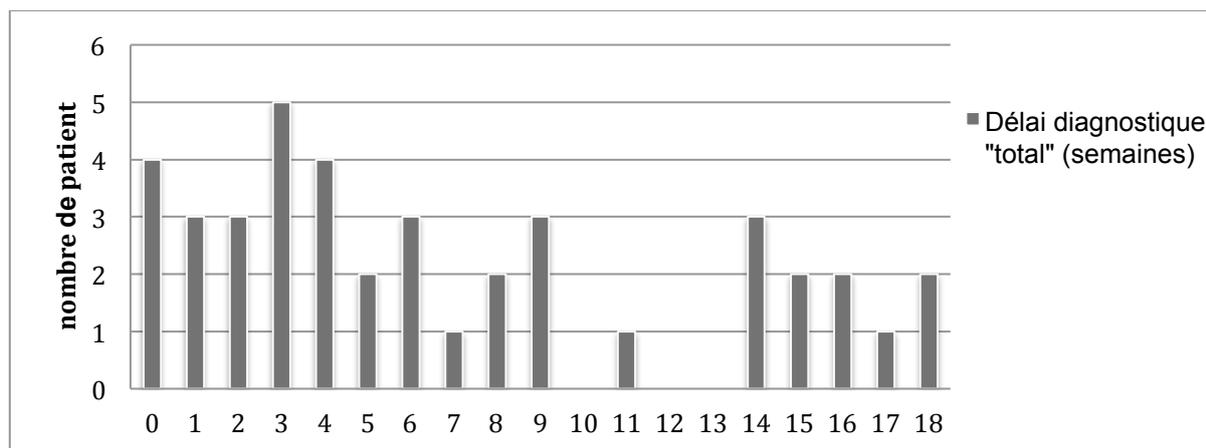
	Délai « patient », semaines, médiane [IQR]	Délai « médical », semaines, médiane [IQR]	Délai « total », semaines, médiane [IQR]
Age			
<47 ans (n = 21)	2 [0-9]	1 [0-5]	6 [2-14]
>47 ans (n = 21)	2 [0-9]	1 [0-6]	4 [2-14]
Sexualité			
Homo- ou bisexuelle (n = 24)	2 [0-9]	1 [0-3]	4 [3-9]
Hétérosexuelle (n = 15)	2 [0-9]	1 [0-10.5]	6 [2.5-14.5]
Sexualité à risque***			
Oui (n = 20)	2 [0-9]	0.5 [0-3.5]	5.5 [2-14]
Non (n = 22)	2 [0-9.5]	0.5 [0-6]	5.5 [3-14]
Antécédents IST			
Oui (n = 11)	0.5 [0-3]**	0 [3.7]	3 [0-7.5]*
Non (n = 31)	3 [0-9]**	1 [0-6]	6 [3-14]*
Antécédent VIH			
Oui (n = 6)	1.5 [0-3.5]	0 [0-3.5]	3.5 [0-7]**
Non (n = 36)	2 [0-9]	1 [0-3]	5.5 [3-14]**
Premier contact médical			
Médecin Généraliste (n = 28)	1.5 [0-3.75]	1 [0-6]*	6 [3-6]
Hôpital/Spécialiste (n = 14)	3 [1-9]	0 [0-1]*	3.5 [2-9]
Protection sociale			
Base + mutuelle (n = 31)	2 [0-9.5]	1 [0-5.5]	5 [2.5-14.5]
Autres (n = 9)	3 [0-8.5]	0 [0-6]	4 [1-11.5]
Eruption cutanée			
Oui (n = 20)	3 [0.5-9]	1 [0-6]	6.5 [3-11]
Non (n = 22)	2 [0-7]	1 [0-4.5]	4 [2-15]
Ulcérations muqueuses			
Oui (n = 9)	2 [0-9]	2.5 [0-15]	8 [3.5-16]
Non (n = 33)	2 [0-7]	1 [0-4.5]	4 [2-12.5]
Fièvre			
Oui (n = 11)	1 [0-6]	1 [0-5.5]	5 [1-8.5]
Non (n = 31)	2 [0-9.5]	1 [0-5]	6 [2.5-15]
Signes oculaires			
Oui (n = 14)	0 [0-1.5]*	1 [0-11]	3 [0-14.5]
Non (n = 28)	3 [1.5-9]*	1 [0-3]	6 [3-10]
Signes neurologiques			
Oui (n = 11)	0 [0-9]	1 [0-10]	4 [1.5-16]
Non (n = 31)	2 [0.5-9]	1 [0-4]	6 [2-12]
Signes neurosensoriels			
Oui (n = 20)	0.5 [0-4]*	0.5 [0-6]	4 [0.5-14]
Non (n = 22)	3 [1-9]*	1 [0-4]	6.5 [3-10]
Signes ostéoarticulaires			
Oui (n = 11)	2 [1-9]	1 [0-11]	8 [3-13.5]
Non (n = 31)	2 [0-8.5]	1 [0-4]	5 [2-14]
Séquelles			
Oui (n = 6)	4.5 [0-15]	4.5 [1-14]	14.5 [14-15]*
Non (n = 36)	2 [0-8]	1 [0-3.5]	4.5 [2-9]*

* Déterminants avec une différence significative de délai diagnostique, $p < 0.05$ ** Déterminants avec une différence de délai diagnostique proche de la significativité, $0.05 < p < 0.1$

*** rapports sexuels anaux non protégés et/ou au moins deux partenaires différents dans les 6 derniers mois

IQR= interquartile

IST= infection sexuellement transmissible

Graphique 2 Distribution des délais diagnostiques « totaux » des patients inclus.*

* Une valeur extrême correspondant un délai de 49 semaine a été soustraite dans ce graphique.

E. Présentation clinique

Chez les patients symptomatiques, l'examen clinique retrouvait: une asthénie (n = 23, 55%) ; une éruption cutanée (n = 20, 48%) ; une fièvre (n = 11, 26%) ; des signes oculaires (n = 14, 33%) ; des adénopathies (n = 13, 31%) ; un amaigrissement (n = 12, 29%) ; des signes neurologiques (n = 11, 26%) ; des signes ostéo-articulaires (n = 11, 26%) ; des ulcérations muqueuses (n = 9, 21%) ; des céphalées (n = 8, 19%) ; une toux (n = 6, 14%).

Aux examens biologiques, outre un inconstant syndrome inflammatoire biologique, il était parfois retrouvé une cytolysse hépatique (n = 12, 28%), avec une ascension souvent inférieur à dix fois la normale et prédominant le plus souvent en Alanine Amino-Transférase (ALAT). Une cholestase ictérique était également retrouvée pour 7 d'entre eux. Plusieurs facteurs confondants étaient retrouvés : 4 patients avaient une hépatite B aiguë concomitante avec une cytolysse hépatique plus intense, sans qu'il soit possible d'incriminer l'un ou l'autre des agents infectieux, 2 patients avaient un VIH positif non traité et un patient avait un alcoolisme chronique connu.

1. Signes cutanés et muqueux

Les éruptions constatées en consultation étaient maculo-papuleuses dans la majorité des dossiers. Elles étaient globalement non prurigineuses et leurs localisations

étaient diffuses (n = 14), palmo-plantaires (n = 9) et/ou génitales (n = 5). L'anamnèse rapportait la notion d'une éruption cutanée fugace dans les mois précédents la première consultation pour 8 malades, compatible avec une première poussée de syphilis secondaire. On ne retrouvait pas de différence significative de délai diagnostique avec le reste de l'échantillon.

Des ulcérations ont été retrouvées chez 9 patients, de localisations génitales (n = 8), anales (n = 1) et buccales (n = 1). Elles pouvaient être uniques ou multiples.

Pour 3 patients il était rapporté la notion d'une infection pharyngée persistante et résistante aux traitements habituels, dans l'année précédant le diagnostic.

Au total, 12 patients ont eu des symptômes compatibles avec une syphilis au stade primaire.

2. Fièvre

Les délais moyens « patients », « médicaux » et « totaux » étaient de 2,7 ; 2,1 et 4,8 semaines en cas de fièvre, sans différence significative avec le reste de l'échantillon.

3. Signes neurosensoriels

a) Signes oculaires

Le signe d'appel était à chaque fois une baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale. Il existait également des douleurs oculaires pour 5 malades. Le diagnostic d'uvéite a été fait pour 12 malades dont 3 uvéites antérieures, 4 uvéites postérieures et 5 panuvéites. Les uvéites étaient bilatérales (n = 8) ou unilatérales (n = 4). Un patient avait un diagnostic de névrite optique rétrobulbaire (NORB) unilatérale et un patient une neuropathie optique ischémique antérieure (NOIAA) bilatérale. Deux patients avaient une analyse du LCS normale et le diagnostic de neurosyphilis n'était donc pas retenu. Deux des quatorze patients avec une atteinte oculaire avaient un statut VIH positif connu. Pour eux, Le délai diagnostique « total » était de 0 et 4 semaines. Les 12 autres patients avaient un délai « total » allant de 0 à 16 semaines et 3 découvertes de VIH ont été faites. Au total, 36% des patients avec une syphilis oculaire étaient positifs pour le VIH.

Les délais moyens « patients », « médicaux » et « totaux » étaient de 1,8 ; 4,6 et 6,4 semaines. Le délai « patient » était significativement plus court que pour le reste de l'échantillon (5,6 semaines, $p = 0,02$).

b) Signes neurologiques

Les atteintes neurologiques concernaient 11 patients, dont 4 (36%) infectés par le VIH. Pour un de ces 4 patients, la neurosyphilis a été le mode de révélation de l'infection VIH. L'analyse des données recensait: des paresthésies ($n = 5$) ; des atteintes de nerfs crâniens ($n = 5$), dont 3 atteintes vestibulo-cochléaires (VIII) avec hypoacusies et vertiges, ainsi qu'une paralysie faciale (VII) et une diplopie convergente (VI) ; des syndromes cérébelleux ($n = 3$) ; des déficits sensitivomoteurs ($n = 2$) ; des troubles sphinctériens ($n = 1$) ; des troubles de la vigilance ($n = 1$) et des épisodes convulsivants ($n = 1$).

Il n'était pas retrouvé de différence significative de délai diagnostique chez les patients avec des signes d'atteinte neurologique.

c) Délai neurosensoriels (atteinte oculaire et/ou neurologique)

Les patients qui ont présenté des atteintes neurosensorielles avaient un délai « patient » (3.3 semaines, médiane 0.5, IQR 0-4) significativement plus court ($p=0,046$) que le reste de l'échantillon (5.3 semaines, médiane 3, IQR 1-9).

d) Neurosyphilis

Le diagnostic de neurosyphilis a été retenu pour 17 malades. On retrouvait une hyperprotéïnorrhachie chez 17 patients (100%) et une pléiocytose chez 14 d'entre eux (82%). Le VDRL a été recherché 14 fois dans le LCS et était positif pour 6 malades (42%). La protéïnorrhachie était en moyenne de 0,64 g/L (médiane 0,55, IQR 0,47-0,72) et le nombre moyen d'éléments nucléés de $60/\text{mm}^3$ (médiane 10, IQR 5-70). Trois patients qui présentaient une uvéite ont refusé la ponction lombaire, et n'ont donc pas été comptabilisés comme neurosyphilis.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de délai diagnostique lorsqu'il existait une neurosyphilis.

4. Signes ostéoarticulaires

L'analyse des données a recensé : des arthralgies diffuses (n = 8), des polyarthrites (n = 2), une monoarthrite de hanche (n = 1), une arthropathie destructrice de hanche (n = 1), une ostéite de tibia (n = 1).

Il n'a pas été constaté de différence significative de délai diagnostique en présence de signes ostéoarticulaires

F. Co-infections par d'autres IST

La découverte d'un VIH positif était concomitante chez 6 patients. Une hépatite B aiguë était découverte chez 4 patients ; une hépatite B chronique chez 2 patients ; une hépatite C active chez 2 patients ; une urétrite à *Chlamydia trachomatis* chez 1 patient et une gale profuse chez un patient.

G. Traitements (Tableau 4)

Chez 4 patients, il a été décrit, dans les 24 heures suivant le début du traitement, un épisode compatible avec une réaction de Jarisch-Herxheimer, sans complications au décours.

Le traitement prescrit suivait les recommandations européennes dans 83 % des cas.

Chez 8 patients avec une syphilis précoce, un traitement par 3 IM de Benzathine pénicilline a été prescrit alors qu'une seule IM pouvait être proposée.

Chez 4 patients, on retrouvait une prescription d'antibiotiques antérieure au diagnostic de syphilis.

Pour le traitement des uvéites, une corticothérapie PO et locale était prescrite pour 5 patients. Une corticothérapie PO seule était prescrite chez 5 patients, et un traitement local par collyre seul chez 2 patients.

Tableau 4 Traitements antibiotiques prescrits

	Benzathine pénicilline G			Doxycycline	Amoxicilline
Voie	IV	IM	IM	Per os	IV
Posologie	20 MUI par jour	2,4 MUI par semaine	2,4 MUI en dose unique	200 mg par jour	12g par jour
Durée (jours)	14	21	1	14 21 28	21
Nombre de patients traités	23	14	7	1 1 1	1*

* traitement prescrit dans un contexte de péricardite infectieuse streptococcique

IV= Intraveineuse

IM= Intramusculaire

MUI= millions d'unités

H. Suivi, séquelles et récives

Au 1^{er} janvier 2016, il était retrouvé au moins une consultation de suivi pour 43 patients (90%). La dernière consultation était faite avec un recul moyen de 21 mois (médiane 18; IQR 6-29) après le diagnostic.

Entre 3 et 9 mois après traitement, 32 des 33 patients (97%) pour qui les données étaient disponibles, présentaient une négativation du VDRL ou une diminution de dilution d'un facteur 4. Le seul patient qui présentait une absence de diminution du VDRL avait une syphilis latente tardive diagnostiquée lors du bilan d'une hépatite B aiguë et traitée par trois IM de 2,4 MUI de Benzathine pénicilline G. L'ensemble des patients positifs pour le VIH ont présenté une évolution favorable du VDRL, compatible avec une guérison.

Malgré une amélioration clinique chez tous les patients dans les suites d'un traitement bien observé, il a été retrouvé des séquelles physiques pour 14% des

patients (n = 6). Leurs dernières constatations par un médecin étaient faites avec un recul moyen de 24 mois après le diagnostic. Tous ces patients avaient un diagnostic initial de neurosyphilis. Chez les patients positifs pour le VIH, 2 patients (18%) ont présenté des séquelles. Chez les patients négatifs pour le VIH, 4 patients (13%) ont présenté des séquelles.

Les séquelles ont été oculaires ou neurologiques. Il a été retrouvé une baisse de l'acuité visuelle pour trois patients ayant présenté une uvéite initialement ; une diplopie par atteinte du VI, une neuropathie périphérique et une cholestase pour le patient ayant présenté une paralysie faciale initialement ; une spasticité des membres inférieurs avec des troubles sphinctériens pour le patient qui a présenté une myélite et enfin un syndrome cérébelleux persistant chez un dernier patient.

Les patients qui ont eu des séquelles avaient un délai « total » moyen (13.3 semaines, médiane 14.5, IQR 14-15) significativement plus long ($p=0,017$) que le reste de l'échantillon (7.1 semaines, médiane 4.5, IQR 2-9). Les délais « patients » et « médicaux » ne suggèrent pas de différence significative entre eux, bien qu'il soit également plus long.

Dans notre échantillon il y a eu 6 réactivations ou réinfections, c'est à dire une augmentation du VDRL d'un facteur 4 (6) lors du suivi biologique et/ou la récurrence de manifestations cliniques. Il y a eu 4 réascensions asymptomatiques (dont deux infectés par le VIH) : deux à 2 ans et deux à 3 ans du traitement initial; une neurosyphilis à un an du traitement et une réapparition de syphilides 10 mois après traitement. Deux de ces six patients avaient été traités par doxycycline en raison d'une allergie à la pénicilline.

I. Dépistage des partenaires

L'information était retrouvée pour 14 patients (29%). Des symptômes à type d'éruptions cutanées ou de lésions génitales étaient retrouvés chez 4 partenaires. La sérologie syphilitique était à chaque fois doublement positive. Les symptômes étaient concomitants pour deux d'entre eux et plus anciens pour les deux autres.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude le délai médian entre les premiers symptômes de syphilis et le premier recours médical, et entre ce recours et le diagnostic, a été, respectivement, de 2 (IQR 0-8,5) et 1 semaine (IQR 0-4,5). Le délai diagnostique « total » médian était de 5,5 semaines (IQR 3,5-14). Les antécédents d'IST et l'atteinte neurosensorielle étaient associés à un délai de consultation plus court. Le recours initial à un médecin traitant était associé à un délai de diagnostic « médical » plus long. Les antécédents d'IST étaient associés à un délai diagnostique « total » plus court. Les patients dont le diagnostic avait été retardé ont présenté plus de séquelles.

Peu d'études se sont intéressées au délai diagnostique de la syphilis en France, malgré l'importance reconnue de cette variable dans le risque de transmission et de séquelles, et le caractère 'modifiable' d'une partie de ces déterminants.

En 2004, J.P. Lavigne et al. publiaient une étude prospective à propos de 30 cas de syphilis diagnostiqués sur les 6 premiers mois de 2003 au CHU de Nîmes (10).

En 2012, K.C. Psomas et al. publiaient une étude rétrospective à propos de 116 cas de syphilis hospitalisés en maladies infectieuses au CHU de Montpellier entre 1993 et 2007 pour évaluer l'efficacité du traitement par Ceftriaxone et par Doxycycline (11).

En 2013, M. Lefebvre et al. publiaient un article concernant l'analyse rétrospective de 36 cas de syphilis hospitalisés au CHU de Nantes entre 2000 à 2010. Le délai diagnostique « total » moyen y était de 11,9 semaines (médiane 4, extrêmes 1-23) (12).

En 2015, F. Amelot et al. publiaient une enquête rétrospective à propos de 175 cas de syphilis diagnostiqués au CDAG et dans le service de dermatologie du CHU de Montpellier entre 2002 et 2011 (13).

En France, depuis 2000, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) organise la surveillance de la syphilis au niveau national via un réseau (RéSI ST) constitué de cliniciens volontaires exerçant dans différents lieux de diagnostic : centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (Ciddist), centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG), consultations hospitalières de dermatologie, de maladies infectieuses ou de médecine interne, cabinets de médecine libérale.

En Bretagne, de janvier 2003 à décembre 2008, c'est l'observatoire régional de santé (ORS) de Bretagne qui organisait cette surveillance au niveau local. Depuis 2009, cette initiative régionale n'existe plus et la surveillance de la syphilis en Bretagne suit les modalités nationales organisées par l'InVS via le réseau RéSI ST. Depuis, ce changement Il n'y a pas eu de publication sur les données épidémiologiques relatives à l'activité de la syphilis en Bretagne.

Selon l'InVS, en France, entre 2009 et 2014, le nombre de cas rapportés de syphilis récente continue d'augmenter chez les hommes tandis que chez les femmes, ce nombre est relativement faible et stable. Les hommes représentaient 95% des cas rapportés en 2014. L'âge médian des hommes au diagnostic de syphilis en 2014 était de 36 ans et celui des femmes de 29 ans (14). Dans notre étude, les hommes étaient aussi majoritairement atteints (85%), mais l'âge médian était plus élevé (47 ans). Cela peut s'expliquer par notre mode de recrutement, qui s'intéressait uniquement aux patients hospitalisés, avec par conséquent des évolutions plus compliquées et donc tardives de la maladie. Notre recrutement retrouvait peu de syphilis primaire dont la prise en charge se fait en ambulatoire via les consultations externes de maladies infectieuses, de dermatologie ou via le CDAG de Rennes. Dans la littérature, l'âge moyen des patients était également de 35 ans dans les CDAG et de 42 à 45 ans pour les patients hospitalisés (10–13).

Si l'on considère les sites à participation constante du réseau national de surveillance RéSI ST, le nombre de nouveaux cas s'était stabilisé entre 2008 et 2010, mais entre 2010 et 2014 on constate une augmentation importante. Celle-ci est due à une forte augmentation des nouveaux cas dans la population des HSH depuis 2010, mais aussi chez les hommes hétérosexuels depuis 2012, notamment dans les régions non franciliennes (14). Dans notre étude, les données provenaient d'un site

unique et la tendance était également à la hausse entre 2010 et 2014 sans qu'il soit fait de distinction entre les différentes orientations sexuelles.

Selon l'InVS, les HSH représentaient plus de 84 % de l'ensemble des cas rapportés en 2014. Dans notre étude, ils représentaient 57% de l'échantillon mais l'information manquait pour 4 patients et les patients peuvent faire des déclarations inexactes concernant leur sexualité lors d'une hospitalisation. Dans les autres articles français la proportion était d'environ 65% (10,12,13).

Dans notre échantillon, il peut paraître étonnant que les pratiques sexuelles à risque ne soient pas associées à un délai diagnostique plus court. Il est possible que cette information n'ait pas été recherchée au début de la prise en charge, en particulier chez le médecin traitant. De plus, 90% des patients qui avaient des pratiques à risque étaient des HSH, et l'orientation sexuelle n'était pas non plus associée à une différence de délai diagnostique. Le recueil de ces données, déclaratives, est difficile et sujet à caution.

Dans la littérature, un antécédent d'IST était retrouvé chez 45 à 70% des patients atteints de syphilis (10,12,13). Dans notre échantillon seulement 25% des patients en avaient un, dont une majorité de VIH positifs (12.5%). Chez 12.5% des patients, le diagnostic de VIH était concomitant de celui de la syphilis. Au total, 25% des patients inclus avaient une sérologie VIH positive. Dans les autres séries françaises, cette proportion allait de 15% pour les consultations faites en CDAG à 80% pour les patients hospitalisés. (10–13). Les données du réseau RésIST pour 2014 retrouvent 31% de VIH positifs connus chez les patients atteints de syphilis et 3% de découverte au moment du diagnostic de syphilis, soit un total 34% de sérologies VIH positives, dont 40% chez les HSH. Ces chiffres sont stables depuis 2003 et confirment le lien étroit entre le VIH et la syphilis.

D'après la littérature, les patients séropositifs pour le VIH présentent proportionnellement moins de diagnostics de syphilis au stade primaire, mais à l'inverse plus au stade secondaire (15). En ce qui concerne les complications neurologiques et ophtalmologiques, pour certains elles semblent plus précoces et plus sévères que chez les patients séronégatifs pour le VIH dans certaines séries (15,16), mais pas toutes (17). Dans notre essai, 66% des patients VIH positifs

présentaient des symptômes neurosensoriels, contre 43% pour les VIH négatifs. De plus, la proportion de séquelles était également supérieure chez les patients positifs pour le VIH (18% vs 13%).

Dans notre échantillon, la présence d'un antécédent d'IST était associée à un délai diagnostique « patient » et « total » significativement plus court. Cela suggère que ces malades seraient mieux informés et consulteraient plus vite à l'apparition de signes cliniques évocateurs. La tendance d'un délai « total » de prise en charge plus court est également retrouvée lorsqu'on observe les patients avec un statut VIH positif déjà connu, ce qui était déjà constaté dans une autre série française (12). Le suivi spécialisé, régulier et l'éducation que reçoivent ces patients à risque, ainsi que la connaissance de la pathologie et de ses conséquences pourraient expliquer ces résultats.

Concernant le parcours de soin, les données du réseau RésIST indiquent que les diagnostics de syphilis récentes sont posés dans les CDAG et les Ciddist pour les 3/4 et en consultations hospitalières pour le 1/4 restant. Ces résultats sont évidemment conditionnés par la nature des contributeurs du réseau, dans lequel on compte peu de médecins généralistes volontaires (14). Dans notre échantillon, bien que la majorité des malades (67%) ait initialement consulté leur médecin traitant, le diagnostic de syphilis était fait en médecine générale pour seulement 12% des patients symptomatiques. De plus, une consultation initiale à l'hôpital ou chez un spécialiste était associée à un délai diagnostique « médical » plus court. Ces résultats traduisent peut être une moindre connaissance de la part des médecins généralistes concernant une maladie à laquelle ils sont peu confrontés et qui avait presque disparu en France. Néanmoins, la sélection de notre échantillon biaise cette analyse puisque celui-ci n'inclut pas les patients pris en charge en ambulatoire avec des présentations cliniques peut être plus classiques et précoces, ne nécessitant pas d'avis spécialisés. En effet, dans notre échantillon, on ne retrouve que 4,2% de syphilis primaire et une majorité de syphilis secondaire, avec des présentations cliniques plus polymorphes et donc difficiles à diagnostiquer. Il serait intéressant d'évaluer les facteurs qui influencent le délai diagnostique des patients pris en charge en ambulatoire. Par exemple, dans l'article Montpelliérain de F. Amelot et al., il existait une nette différence de délai diagnostique « total » entre les patients hospitalisés en dermatologie (moyenne 7,3 semaines) et ceux vus en ambulatoire au CDAG (moyenne 2,4 semaines). Pour l'expliquer, les auteurs évoquaient

principalement les différences de motifs de consultation. En effet, dans leur service de dermatologie, la majorité des hospitalisations faisait suite à des éruptions cutanées inexpliquées, alors qu'au CDAG les patients se présentaient pour des signes génitaux. Dans notre échantillon, aucun patient n'avait consulté un CDAG.

Les catégories socio-professionnelles les plus atteintes étaient les ouvriers, les employés et les sans emplois. A l'inverse les cadres supérieurs et intermédiaires étaient moins représentés. Ceci n'est à priori pas expliqué par une inégalité d'accès aux soins puisque 98% des patients avaient une protection sociale et 96% un médecin traitant déclaré. La proportion de patients avec des pratiques sexuelles à risque ne varie pas selon les CPS.

Concernant les signes cliniques, leur cinétique d'apparition était extrêmement variable selon les individus. Les symptômes significativement associés à un délai de consultation plus court étaient la présence de signes oculaires ou plus globalement de signes neurosensoriels. Cela peut s'expliquer par l'angoisse et le handicap qu'entraînent ces symptômes.

Les atteintes oculaires étaient fréquentes dans notre échantillon (33%) et principalement responsables d'uvéites. Cette affection est classiquement décrite dans la littérature (18–20). Dans une série de 5 cas publiée en 2010 par Muldoon et al. (19), le délai diagnostique « total » allait de 6 à 25 semaines pour les 4 patients VIH négatifs alors qu'il n'était pas retrouvé de délai pour l'unique patient VIH positif. Dans une série Suisse de 26 patients avec atteinte oculaire, Balaskas et al. (18) montraient en 2011 une association entre délai diagnostique, séquelles visuelles, et rechute de l'uvéite. Dans cette étude, le délai « patient » médian observé était de 8,5 semaines contre 0 dans notre échantillon. Cette différence peut être en partie expliquée par la plus forte proportion de patients avec une sérologie VIH positive dans notre échantillon (36% vs 8%).

Dans notre étude, le diagnostic de neurosyphilis n'était pas associé à une différence de délai diagnostique, mais la présence de séquelles était significativement associée à un délai diagnostique « total » plus long. De fait, l'association d'une neurosyphilis et d'un délai diagnostique tardif s'accompagne d'un risque majoré de séquelles dans notre échantillon : 35% des neurosyphilis ont été suivies de séquelles

neurosensorielles et 100% des patients avec des séquelles avaient présenté une neurosyphilis. Dans la littérature, en ambulatoire, le diagnostic de neurosyphilis représentait environ 1% des cas (13) contre 17 à 50% pour les séries de patients hospitalisés (11,12).

On ne retrouve pas d'association significative entre le délai diagnostique « médical » et un signe clinique en particulier. Cela confirme la difficulté à diagnostiquer une syphilis, et cela quelle que soit sa présentation symptomatologique. Bien qu'elle soit la présentation classique d'une syphilis primaire, la notion d'ulcération génitale, rectale ou oropharyngée, n'était retrouvée que chez 21% des patients et le diagnostic était fait au stade primaire pour seulement 4% des cas de notre série. Les explications plausibles, multiples, comprennent: l'absence de chancre ou sa guérison spontanée, une localisation interne, l'inattention du patient, une sémiologie atypique entraînant un retard diagnostique. Les signes cutanés étaient variables et non spécifiques dans notre étude: lésions lichenifiées, maculaires ou papulaires, ulcérées ou non, rarement prurigineuses.

Concernant les traitements, depuis 2014, en raison de l'arrêt de fabrication de l'EXTENCILLINE® (2,4 MUI de Benzathine pénicilline G) par le laboratoire qui le commercialisait, la SIGMACILLINA® (1,2 MUI de Benzathine pénicilline G) a reçu une autorisation temporaire d'utilisation hospitalière, avec pour conséquence de doubler le nombre d'injection du fait de sa plus faible posologie. De plus, cette présentation n'autorise pas l'utilisation d'anesthésiant lidocaïné, rendant l'IM plus douloureuse. Depuis avril 2016, les possibilités de traitements s'améliorent grâce à la commercialisation d'une nouvelle Benzathine pénicilline G à 2,4 MUI et disponible en ville. Bien que la littérature ne retrouve pas de différence d'efficacité entre pénicilline G et Doxycycline (6,11), on note dans notre essai, que deux des trois malades traités par Doxycycline ont fait une récurrence clinique ou biologique.

V. CONCLUSION

L'augmentation de nombre de syphilis en France depuis une quinzaine d'années est maintenant bien démontrée par les indicateurs démographiques, et bien que les HSH soient les plus exposés à cause de pratiques sexuelles à risque plus fréquentes, on constate aussi une augmentation chez les hommes hétérosexuels depuis 2012.

Le délai diagnostique est une priorité dans la prise en charge de cette maladie, d'une part pour diminuer le risque de transmission et de co-infection par le VIH qui reste fréquemment associée; et d'autre part afin d'éviter les séquelles d'une syphilis trop tardivement traitée.

Un interrogatoire précis sur les habitudes et les orientations sexuelles des patients semble important pour réduire le délai. L'association entre un antécédent d'IST (en particulier le VIH) et un délai diagnostique plus court rassure quant à l'éducation des patients et leur prise en charge médicale lors d'une première IST.

Le médecin généraliste est souvent le premier professionnel de santé à être consulté et devrait donc être plus sensibilisé à cette pathologie, qui reste le plus souvent diagnostiquée dans les services spécialisés. Une étude évaluant la connaissance et les pratiques des médecins généralistes permettrait de mieux cibler leurs difficultés et d'améliorer leur formation continue sur le sujet.

L'effectif réduit, le caractère rétrospectif et le recrutement strictement hospitalier de notre échantillon donnent évidemment à nos résultats une faible puissance statistique. Comme il a pu être fait pour d'autres maladies infectieuses (10), un travail prospectif et multicentrique permettrait d'affiner l'analyse des populations les plus à risque et d'apprécier les présentations cliniques associées à un délai diagnostique allongé.

Bibliographie :

1. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 2. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 3035–53
2. Meyer L, Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. *Genitourin Med* 1994 Feb;70(1): 15–21.
3. Couturier E, Dupin N, Janier M, Halioua B, Yazdanpanah Y, Mertz JP, et al. Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *Bull Epidemiol Heb* 2001;35: 168–9.
4. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: An Update for Clinicians With an Emphasis on HIV Coinfection. *Mayo Clin Proc*. 2007 Sep;82(9):1091–102.
5. Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The Need and Plan for Global Elimination of Congenital Syphilis: *Sex Transm Dis*. 2007 Jul;34(Supplement):S5–10.
6. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G s., Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec 1;28(12):1581–93.
7. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2237–46.
8. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research*. John Wiley & Sons; 2008.
9. <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>
10. Lavigne JP, Rouanet I, Gleize E, Mauboussin JM, Michaux-Charachon S, Labauge P, et al. Recrudescence de la syphilis : à propos d'une étude prospective au CHU de Nîmes. *Rev Médecine Interne*. 2004 Oct;25(10):715–9.
11. Psomas KC, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, Le Moing V. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Médecine Mal Infect*. 2012 Jan;42(1):15–9.
12. 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 Médecine Interne*. 2013 Sep;34(9):522–7.

13. Amelot F, Picot E, Meusy A, Rousseau C, Brun M, Guillot B. La syphilis à Montpellier de 2002 à 2011. Enquête dans le service de dermatologie du CHRU et au CDAG-CIDIST. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2015 Dec;142(12):742–50.
14. Bulletin des réseaux de surveillance des IST – Données au 31/12/2014. Institut de veille sanitaire.
15. Lynn W, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jul;4(7):456–66.
16. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis*. 2004 Feb 1;189(3):369–76.
17. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A Randomized Trial of Enhanced Therapy for Early Syphilis in Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31;337(5):307–14.
18. Balaskas K, Sergentanis TN, Giulieri S, Guex-Crosier Y. Analysis of significant factors influencing visual acuity in ocular syphilis. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov 1;95(11):1568–72.
19. Muldoon EG, Hogan A, Kilmartin D, McNally C, Bergin C. Syphilis consequences and implications in delayed diagnosis: five cases of secondary syphilis presenting with ocular symptoms. *Sex Transm Infect*. 2010 Dec 1;86(7):512–3.
20. Moradi A, Salek S, Daniel E, Gangaputra S, Ostheimer TA, Burkholder BM, et al. Clinical Features and Incidence Rates of Ocular Complications in Patients With Ocular Syphilis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Feb;159(2):334–43.e1.
21. Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, Antoine D, et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Apr 1;16(4):510–5.

Liste des abréviations:

- CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit
- CiddIST : centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST
- CPS : professions et catégories socio-professionnelles
- ECDC : centre européen de contrôle et de prévention des maladies
- HSH : homme ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes
- InVS : institut de veille sanitaire
- IST : infections sexuellement transmissibles
- LCS : liquide cérebro-spinal
- ORS : observatoire régional de santé
- PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information.
- RéSIST : réseau de surveillance des infections sexuellement transmissibles
- RPR : Rapid Plasma Reagin
- TPPA : Treponema pallidum Particule Assay
- VDRL : Venereal Diseases Research Laboratory
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Imprimé n° 4


Scolarité médecine 3^{ème} cycle
2 avenue Professeur Léon Bernard
35043 RENNES Cedex

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : LECOMTE Pierre

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

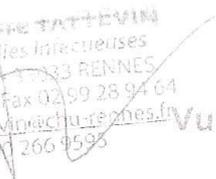
(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Titre : Facteurs associés au délai diagnostique de la syphilis.

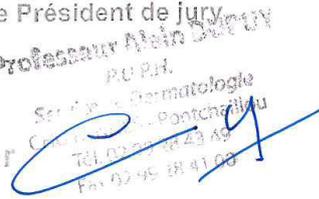
Rennes, le

Rennes, le

Le Directeur de thèse


Professeur PIERRE TATTEVIN
Service des Maladies Infectieuses
CHU Pontchaillou - 35033 RENNES
Tél. 02 99 28 37 98 - Fax 02 99 28 94 64
E-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr
N° RPPS 1000 266 9596

Le Président de jury


Professeur Alain DUBRY
P.U.P.H.
Service de Dermatologie
CHU Pontchaillou
Tél. 02 99 28 43 69
Fax 02 99 28 41 00

Vu et permis d'imprimer

Rennes, le **25 AVR. 2016**

Le Président de l'Université
de Rennes1


D. ALIS

LECOMTE, Pierre**Facteurs associés au délai diagnostique de la syphilis.**

(39 pages) (41 feuilles, 2 graphiques, 4 tableaux, 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2016 ; N°

Résumé

Introduction : Depuis 2000, on observe une résurgence de syphilis. Le délai diagnostique est une priorité pour diminuer le risque de transmission, mais aussi pour limiter les séquelles.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective. Chez 48 patients hospitalisés pour une syphilis au CHU de Rennes de 2010 à 2015, nous avons évalué le délai diagnostique et étudié ses déterminants.

Résultats : Le délai médian entre les premiers symptômes et le premier recours médical, et entre ce recours et le diagnostic, ont été, respectivement, de 2 (IQR 0-8,5) et 1 semaine (IQR 0-4,5). Les antécédents d'infection sexuellement transmissible (IST), les signes oculaires et neurosensoriels, étaient associés à un délai de consultation plus court. Le recours initial à un médecin traitant était associé à un délai de diagnostic médical plus long. Les antécédents d'IST étaient associés à un délai diagnostique total plus court. Les patients dont le diagnostic avait été retardé ont présenté plus de séquelles. L'orientation sexuelle et les pratiques à risque n'étaient pas corrélées au délai diagnostique.

Conclusion : Les patients et les professionnels doivent être sensibilisés à cette résurgence, en connaître les présentations cliniques les plus fréquentes ainsi que les populations les plus exposées.

Rubrique de classement : Epidémiologie

Mots-clés : syphilis, tréponème, délai diagnostique, parcours de soins

Mots-clés anglais MeSH : .syphilis, treponema, diagnosis delay, health care system

JURY :

Président : Monsieur Le Professeur Dupuy Alain.

Assesseurs : Monsieur Le Professeur Tattevin Pierre (directeur de thèse)

Monsieur Le Docteur Chaplain Jean-Marc

Madame Le Docteur Tattevin Françoise.