2018-2019

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Générale

Manifestations cliniques lors d'un diagnostic sérologique positif de syphilis

LORÉE Julie

Née le 23 août 1988 à Rennes (35)

Sous la direction du Dr CROCHETTE Nicolas

Membres du jury

Monsieur le Pr DUBÉE Vincent	Président
Monsieur le Dr CROCHETTE Nicolas	Directeur
Monsieur le Pr CONNAN Laurent	Membre
Madame le Dr TESSIER-CAZENEUVE Christine	Membre
Madame le Dr BLANCHI Sophie	Membre

Soutenue publiquement le :
25 avril 2019

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Julie Lorée,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **22/03/2019.**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle
Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologe ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

(mise à jour 23/01/2019)

REMERCIEMENTS

Au Professeur Dubée, de votre intérêt pour ce travail et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

A mon directeur de thèse, le Docteur Nicolas Crochette, pour ta disponibilité, ton enthousiasme et tes conseils. Merci de m'avoir fait confiance tout au long de ce travail.

Au Professeur Connan, de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de l'intérêt que vous y accordez, et de votre dynamisme dans la formation des internes de médecine générale.

Au Docteur Tessier-Cazeneuve, de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de l'intérêt que vous y accordez et de votre implication dans la formation des internes de médecine générale.

Au Docteur Blanchi, de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de l'intérêt que tu y accordes et d'avoir guidé mes premières recherches.

A David Causeur, pour son aide dans la réalisation des statistiques.

A mes maîtres de stage qui m'ont enseigné la Médecine Générale et transmis leur passion, Dr Barbara Daubias, Dr Lise Poitou-Rogowski, Dr Eloise Tabarès-Garcia, Dr Marie-Aline Maunoury, Dr Gaelle Texier-Legendre, Dr Philippe Dubois, Dr Marie-Ange Lecomte.

Aux équipes des services qui m'ont accueillie en stage, Dr Chomienne, Dr Bellefontaine, Dr Toque.

REMERCIEMENTS

A ma famille, d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue pendant toutes ces années, de m'avoir appris le dépassement de soi. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre bienveillance, votre générosité, votre goût de l'aventure, votre soif de culture et de connaissances.

A mon père, pour m'avoir transmis sa passion cruciverbiste, sa curiosité littéraire et musicale.
A ma mère, pour m'avoir transmis sa passion du « prendre soin » et du sport, pour sa gentillesse et sa bienveillance.
A mon petit frère, Hugo, ma plus grande fierté, pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mes amis,

A Leslie, ma camarade de DIU, mon acolyte de voyage, ma complice de tous les instants. Merci pour ton soutien toutes ces années, pour tes avis éclairés, ton amitié sans faille.

A Anna, seule survivante du gang des blondes. Merci d'être dans ma vie après toutes ces années, merci pour les fous rires à n'en plus finir, les partages de tous nos instants. La distance n'aura pas eu raison de notre amitié et il me tarde que votre famille s'agrandisse.

A mes amis de Rennes, Marion, Marion, Marion, Géraldine, Claire, Thomas, Manu, Benoît, Julien, Julien, tous plus exceptionnels les uns que les autres. Eparpillés aux 4 coins de la France, tous les moments partagés me sont chers et restent trop rares.

A mes amis d'externat, Sarah, Clémentine, Rémi, Alice, Margaux, Lucie, Eléonore, Adrien, Yann.

Aux Choletais, Charline, Eugénie, Elsa, Romain, Gauthier, Hélène, Maelle, Marine, Chloé rencontrés un 1er novembre pluvieux, nous ne nous sommes plus quittés. Merci pour les bons moments passés et à venir.
A mes colocs, pour ces tranches de nos vies quotidiennes, nos pâtisseries, nos partages et notre évolution.
A Charline, qui me montre la voie, pour ta disponibilité, ton aide et ton écoute.

Aux amis rencontrés tout au long de l'internat, et plus récemment, la MedPo, Irène, Justine (et ton soutien précieux ces dernières semaines).

A mes amies d'enfance, Lucie, Amélie, Ophélie, Marion, les années passent et vous êtes toujours là.

A mes relecteurs, Papa, Maman, Charline, Leslie,

A Pierre, pour ton soutien et ta confiance de tous les instants, ta bienveillance, ton écoute ; pour être toi et pour nos aventures à venir.

Liste des abréviations

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BPG	Benzathine-Pénicilline G
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (agence fédérale des Etats-Unis)
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HAS	Haute Autorité de Santé
HSH	Homme ayant des relations Sexuelles avec d'autres Hommes
IgG	Immunoglobulines G
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MUI	Millions d'Unités Internationales
NC	Non Concerné(e)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PrEP	Prophylaxie Pré-Exposition
SAPL	Syndrome des anticorps Anti-PhosphoLipides
TNT	Test Non Tréponémique
TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
TT	Test Tréponémique
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory test
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

PLAN

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

2. Clinique

2.1. Syphilis précoce

2.2. Syphilis tardive

2.3. Syphilis congénitale

3. Dépistage biologique

4. Traitement

4.1. Syphilis précoce

4.2. Syphilis tardive

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. Population

2. Stades cliniques de la syphilis

3. Caractéristiques cliniques

3.1. Signes muqueux

3.2. Signes cutanés

3.3. Signes neurologiques

3.4. Syphilis congénitale

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Données socio-démographiques

2. HSH

3. Prophylaxie pré-exposition: PrEP

4. VIH et syphilis

5. Récidive

6. Syphilis congénitale

7. Traitement

8. Forces et limites de l'étude

9. Implications pour la pratique ou comment renforcer le dépistage de la syphilis ?

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

La syphilis apparait en Europe au XVème siècle, rapportée d'Amérique par les marins de Christophe Colomb. Cette maladie vénérienne se propage rapidement à toute l'Europe. Les épisodes de rémission entre chaque phase de la maladie, laissent croire à une guérison apparente et à une efficacité du traitement mercuriel, largement utilisé à cette époque. La syphilis cause de nombreuses morts, nous pourrons citer parmi les plus célèbres : Guy de Maupassant, Alphonse Daudet ou Charles Baudelaire.

Il n'existe pas de traitement efficace jusqu'à la découverte de la pénicilline en 1943.

Grâce aux antibiotiques, la syphilis devient une maladie rare à la fin des années 1990. Elle est en recrudescence depuis le début des années 2000 et doit amener à (re)connaître sa symptomatologie.

La syphilis doit être recherchée devant toute ulcération génitale, avec ou sans éruption cutanée. Le polymorphisme clinique de la syphilis peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques en raison des localisations neurologiques et ophtalmologiques mettant en jeu le pronostic fonctionnel.

La syphilis se transmet lors de tout type de rapport sexuel non protégé, ou par voie transplacentaire lors de la grossesse.

Elle touche principalement les hommes, notamment homosexuels, et en particulier ceux co-infectés par le VIH. La charge virale indétectable des patients séropositifs sous trithérapie ou l'utilisation de la PrEP (prophylaxie pré-exposition) rassurent quant à la transmission du VIH. Ces thérapeutiques peuvent donner l'illusion d'une protection contre toutes les IST et entraîner un moindre recours au préservatif. Une méta-analyse publiée dans AIDS montre ainsi que les personnes sous PrEP, comparées à celles qui n'en prennent pas, ont un risque d'infection à

Chlamydia augmenté de 11 fois, de 25 fois pour une gonococcie et de 44 fois pour la syphilis (1).

1. Epidémiologie

En France, entre 2000 et 2016, le nombre annuel de cas notifiés de syphilis est passé de 37 à plus de 1700 (2) (Figure 1).

En 2016, sur les 1749 cas notifiés : 92 % survenaient chez des hommes ; l'âge moyen était de 36 ans. Toutes les classes d'âge étaient concernées, mais les hommes âgés de 20 à 49 ans étaient les plus affectés (79%, 1307/1655), indépendamment de leur orientation sexuelle ; quand les femmes les plus affectées étaient celles de moins de 29 ans (39/84 pour celles dont l'information sur l'âge est disponible) (Figure 2).

Parmi les patients ayant déclaré une syphilis récente en 2016, 81 % sont des hommes homosexuels et 11 % sont des hétérosexuels masculins, les femmes ne représentent que 5 % des cas rapportés.

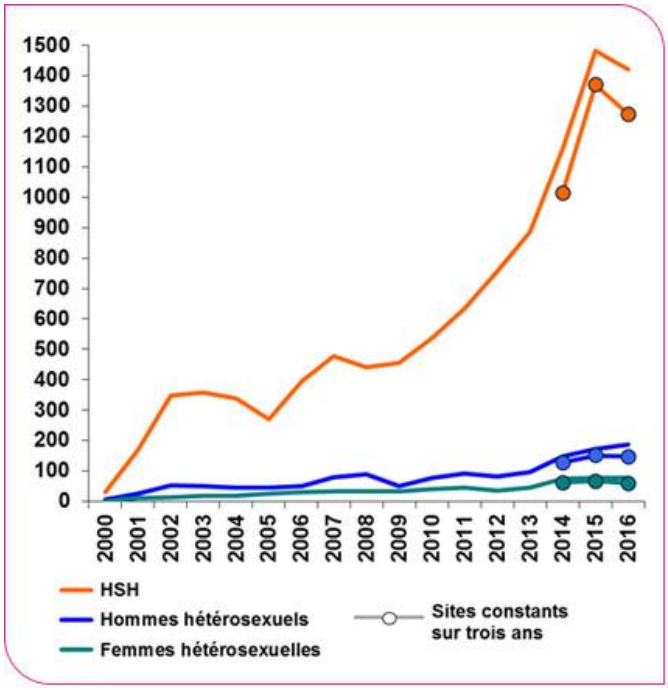


Figure 1 : Evolution du nombre de cas de syphilis récente selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2000-2016, (n= 12112)

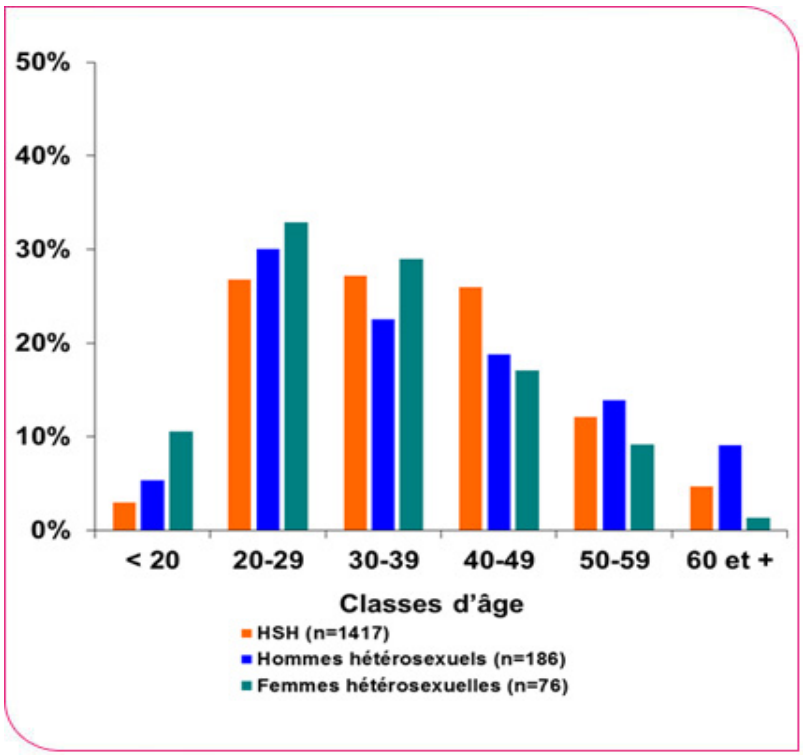


Figure 2 : distribution des cas de syphilis récente par classe d'âge selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2016. Source : invs-santepubliquefrance.fr

Le diagnostic de syphilis récente en 2016 était fait au stade primaire pour 26,8% des cas ; secondaire pour 30,8% des cas et latente précoce pour 42,4% des cas.

Le niveau de co-infection par le VIH reste élevé : près d'un tiers des patients diagnostiqués pour une syphilis récente (37%) en 2016 étaient co-infectés par le VIH. La majorité des patients co-infectés connaissaient leur séropositivité. Ces co-infections sont plus fréquentes chez les HSH (Hommes ayant des relations Sexuelles avec d'autres Hommes) (36% versus respectivement 14% et 8% chez les hommes et femmes hétérosexuels).

2. Clinique

Environ 80 % des syphilis actuellement diagnostiquées en France sont symptomatiques et correspondent à des phases primaire ou secondaire (3). Les lésions cutanéo-muqueuses de la syphilis peuvent prendre la forme de toute lésion dermatologique élémentaire. Il faut y penser devant tout type d'éruption cutanée.

La classification thérapeutique distingue trois stades :

– la syphilis récente ou précoce, qui comprend les phases primaire, secondaire et latente précoce (de moins d'un an). Contagieuse, elle relève d'un traitement court ;

– tardive : tertiaire, latente tardive (de plus d'un an), non contagieuse et nécessitant une prise en charge plus longue ;

– la neurosyphilis (précoce ou tardive).

2.1. Syphilis précoce

La syphilis précoce est définie par une évolution datant de moins d'un an (le premier jour du chancre correspondant au début de l'infection (3)).

La syphilis précoce est la période de la syphilis la plus riche en tréponèmes, donc la plus contagieuse. Elle regroupe :

- la syphilis primaire : déterminée par la présence du chancre syphilitique ;

- la syphilis secondaire : définie par les manifestations cliniques essentiellement cutanéo-muqueuses de la bactériémie syphilitique. La grande majorité des manifestations secondaires survient dans l'année qui suit le chancre.

- et la syphilis latente précoce. Le caractère précoce de la syphilis est difficile à déterminer, il s'agira de rechercher un chancre ou une éruption de moins d'un an, une sérologie antérieure, un contage possible… Cette classification nous permet d'affirmer qu'au cours de cette période, une atteinte neurologique est exceptionnelle. Il n'est donc pas utile de pratiquer une ponction lombaire et un traitement par une seule injection de benzathine-pénicilline G intramusculaire suffit dans la très grande majorité des cas.

2.1.1. Syphilis primaire

Le chancre syphilitique est toujours présent et apparaît environ 3 semaines après le contage. C'est une lésion muqueuse, unique, indolore, indurée, superficielle, propre et bien limitée. Elle s'accompagne classiquement d'une adénopathie satellite non douloureuse.

Le diagnostic peut être difficile en cas de chancre non visible (cervico-vaginal, rectal, pharyngé) ou de chancre extra-génital : buccal (amygdales, langue, lèvres), cutané (digital). Tous les aspects cliniques sont possibles, les chancres atypiques étant favorisés par les surinfections et les retards à la consultation.

Il guérit spontanément en quelques semaines. La guérison apparente permet l'évolution vers les stades ultérieurs.

2.1.2. Syphilis secondaire

Elle succède à une syphilis primaire non traitée dans un tiers des cas.

La syphilis secondaire a principalement un tropisme cutané. Elle survient de six semaines à un an après le chancre et se présente sous forme de roséole, puis de syphilides cutanées papulo-squameuses prédominant sur le tronc et le visage. La syphilis secondaire est plus fréquente chez les femmes et les homosexuels, chez lesquels le chancre primaire peut passer inaperçu. Toutes les lésions élémentaires dermatologiques sont possibles sauf les vésicules et les bulles. La syphilis secondaire peut se compliquer de manifestations neurologiques, d'uvéite, d'hépatite ou de néphropathie. Elle est suivie d'une phase de latence clinique de durée variable (quelques mois à quelques années).

2.1.3. Syphilis latente précoce

C'est la majorité des patients dont le contage est inférieur à un an. Seule une sérologie négative antérieure de moins d'un an permet de l'affirmer. Par définition, l'examen clinique est strictement normal.

Les signes cliniques de syphilis primaire et secondaire doivent être recherchés à l'interrogatoire : ulcération génitale récente, manifestations cutanées d'allure secondaire, un(e) partenaire infecté(e), et sur la biologie, une augmentation des titres des sérologies non tréponémiques (VDRL ou TNT) (x4) dans l'année précédente.

2.2. Syphilis tardive

La syphilis tardive est définie par une évolution datant de plus d'un an. C'est la période de la syphilis la moins riche en tréponèmes ; le risque de contagion est moins élevé. Elle regroupe :

- la syphilis tertiaire, définie par les manifestations viscérales de la syphilis tertiaire,
- la syphilis latente tardive. Toutes les sérologies syphilitiques d'ancienneté indéterminée sont considérées comme des syphilis latentes tardives (plus d'un an d'évolution).

Au cours de la syphilis tardive, la possibilité d'une neurosyphilis devra toujours être évoquée. Un examen neurologique, même très complet, pouvant être normal au cours de la neurosyphilis ; la discussion thérapeutique se focalisera sur l'indication de la ponction lombaire.

2.2.1. Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire a pratiquement disparu ; elle représente 10% des syphilis non traitées. Les manifestations cliniques de la syphilis tertiaire sont :

- Des lésions cutanées : leur nombre diminue et leur taille augmente avec l'évolution de la maladie.

- Des lésions muqueuses : elles réalisent des gommes, particulièrement dans la cavité buccale, sur le palais et sur la muqueuse nasale.

Tous les viscères peuvent être atteints. Le pronostic dépend de l'atteinte cardiovasculaire (insuffisance aortique et anévrisme de l'aorte thoracique) et de l'atteinte neurologique.

La **neurosyphilis** est définie par la méningite chronique syphilitique. Elle peut elle-même, se compliquer d'une atteinte radiculaire, d'une paralysie des paires crâniennes, d'une hypertension intracrânienne, d'une atteinte oculaire (rétinite, uvéite). Devant une syphilis tardive, un examen neurologique complet doit être pratiqué, recherchant une abolition des réflexes photomoteurs et ostéotendineux des membres inférieurs, des troubles de la sensibilité proprioceptive des membres inférieurs et des troubles psychiatriques.

La ponction lombaire n'est jamais normale au cours de la neurosyphilis. Elle montre de façon variable une hyperprotéinorachie et une réaction cellulaire.

2.2.2. Syphilis latente tardive

Elle représente la majorité des patients dont la syphilis précoce n'a pas été traitée. L'examen clinique s'entêtera à rechercher des signes de syphilis tertiaire, en particulier les signes neurologiques précédemment cités.

La ponction lombaire est indiquée en présence de signes neurologiques ou ophtalmologiques et d'une syphilis, avérée cliniquement ou suspectée devant une sérologie de tréponématose positive dans le sang ; en cas d'allergie à la pénicilline, dans les situations d'échec thérapeutique, en cas de syphilis tertiaire extra-neurologique.

2.3. Syphilis congénitale

La prévalence de la syphilis chez les femmes enceintes est faible en Europe de l'Ouest (environ 2 pour 1 000 naissances (4)) ; la recrudescence actuelle de cette maladie fait craindre une augmentation des cas chez les parturientes. Les femmes à risque sont les migrantes, les

prostituées, les toxicomanes, les femmes infectées par le VIH ou ayant des partenaires multiples. Le dépistage sérologique est obligatoire en France lors de la déclaration de grossesse. La plupart des infections découvertes sont des syphilis tardives asymptomatiques. La sérologie doit être répétée au 3e trimestre chez les femmes à risque et à tout moment de la grossesse en cas de suspicion clinique. Le risque principal est la transmission au fœtus par voie hématogène, avec pour conséquences des infections in utero très graves, qui entraînent le plus souvent un accouchement prématuré, une mort fœtale in utero, ou des syphilis congénitales. La mortalité est élevée (environ 6 %) et les séquelles souvent sévères. Le traitement de la syphilis maternelle ne diffère pas de celui proposé en dehors de la grossesse. Le schéma classique comporte une injection intramusculaire de 2,4 millions d'unités de benzathine-pénicilline G (Extencilline). Une troisième injection est parfois proposée en cas de syphilis tardive.

3. Dépistage biologique

Les tests de diagnostic sérologique ne permettent pas de différencier entre elles les souches de tréponèmes (5). L'interprétation des résultats sera prudente chez les personnes originaires de pays où les tréponématoses non vénériennes sont endémiques.

On distingue classiquement les sérologies non tréponémiques sensibles mais peu spécifiques (VDRL : Veneral Disease Research Laboratory test) de celles tréponémiques plus spécifiques (TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay ; ELISA). L'interprétation varie en fonction du stade. Les sérologies se positivent avant le 10e jour du chancre (TPHA à J7-J10, puis VDRL à J10-J15).

Elles sont toutes positives dans la syphilis secondaire, alors qu'au stade tertiaire les valeurs sont faibles, voire négatives. Dans les formes précoces de la neurosyphilis, elles sont positives,

mais le VDRL peut être négatif dans les formes tardives. Le diagnostic est confirmé par la ponction lombaire, un TPHA négatif éliminant une neurosyphilis et un VDRL positif étant censé l'affirmer. En cas de transmission congénitale précoce, tous les tests sont positifs.

Depuis 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise de remplacer l'association TPHA-VDRL par un unique test tréponémique (TT) réalisé par technique immuno-enzymatique ciblant les IgG totales (ELISA). Négatif, le TT permet d'écarter la maladie (hors phase très précoce). Positif, il est complété par un test non tréponémique (TNT) quantitatif (VDRL). Ce dernier permet de faire la distinction entre une syphilis active et une cicatrice sérologique, un faux positif du TT ou une rare syphilis tardive à TNT négatif.

4. Traitement

Cf Annexe I

4.1. Syphilis précoce

Dans la syphilis précoce, une seule injection de 2,4 millions d'unités (MUI) de benzathine-pénicilline G (Extencilline) intramusculaire suffit. La seule alternative autorisée en cas d'impossibilité d'administrer ce traitement (sujet traité par anticoagulant ou allergie documentée aux β-lactamines) est la doxycycline : 200 mg par jour en deux prises per os (100 mg x 2) pendant deux semaines.

4.2. Syphilis tardive

La prise en charge des syphilis tardives est dépendante de la ponction lombaire.

Si la ponction lombaire n'est pas indiquée, ou si elle est normale, le traitement recommandé est l'injection de benzathine-pénicilline G intramusculaire 2,4 MUI, trois injections à une semaine d'intervalle.

Si la ponction lombaire est anormale (hyperalbuminorachie, hypercytose ou positivité du VDRL dans le liquide céphalorachidien), le patient doit être traité comme ayant une neurosyphilis, c'est-à-dire 10 à 15 jours de perfusion de pénicilline G intraveineuse à la dose de 20 MUI par jour.

En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation doit être pratiquée avant d'administrer la pénicilline (qu'il s'agisse des trois injections de benzathine-pénicilline G ou des perfusions de pénicilline G selon les indications).

Chez les sujets allergiques, on recommande la doxycycline (100 mg x 2/j) pendant 28 jours pour les stades tardifs. En cas de neurosyphilis, une désensibilisation à la pénicilline doit être proposée. La ceftriaxone est parfois prescrite en alternative.

La réaction d'Herxheimer, possible lors d'une syphilis secondaire ou tardive, survient dans les heures qui suivent l'antibiothérapie. Les symptômes sont une fièvre, une exacerbation de l'éruption cutanée, parfois une baisse de la pression artérielle. Elle est bénigne, sauf chez la femme enceinte et le sujet âgé chez lesquels la prévention est systématique par prednisone 0,5 mg/kg/j la veille et les 3 premiers jours du traitement.

L'évaluation de l'efficacité du traitement repose sur la décroissance du VDRL quantitatif, contrôlé à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans. Son titre doit être divisé par 4 (2 dilutions) au 3e - 6e mois, et idéalement être négatif à 1 an (en cas de syphilis primaire) ou à 2 ans (stade secondaire). Mais la diminution de ces paramètres peut être plus lente. Une réascension témoigne d'une réinfection ou d'un échec. A noter qu'une réinfection future est possible et doit être précisée au patient.

Le polymorphisme des lésions cutanées de la syphilis, ainsi que la guérison apparente entre chaque stade compliquent le diagnostic. Les modalités diagnostiques et thérapeutiques sont

inchangées depuis de nombreuses années. Ainsi, la difficulté réside dans l'évocation du diagnostic.

L'objectif principal est de **répertorier les sérologies positives de syphilis et de déterminer la symptomatologie ayant conduit à cette prescription**.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les stades de la syphilis, les caractéristiques démographiques des patients ainsi que les facteurs de risque identifiés au sein de l'échantillon.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique, entre janvier 2017 et décembre 2018, au Centre Hospitalier du Mans (Sarthe).

Population étudiée

Le critère d'inclusion était toute sérologie syphilitique positive (soit TPHA et/ou VDRL positif(s), soit TT et/ou TNT positif(s)) réalisée au laboratoire de l'hôpital du Mans, entre janvier 2017 et décembre 2018 (deux années).

Les critères d'exclusion étaient les données manquantes et les faux positifs.

Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé par un seul enquêteur, à l'aide d'un tableur Excel, à partir des dossiers des patients de l'hôpital du Mans.

La première partie du tableau de recueil de données correspondait aux caractéristiques socio-démographiques des patients, tout en maintenant leur anonymat : date de recueil, date de naissance, âge, sexe, origine géographique, orientation sexuelle. La grossesse et le statut vis-à-vis de *Trichomonas vaginalis* étaient initialement recueillis dans le tableau, mais devant l'absence de données, nous les avons supprimés.

La deuxième partie du recueil collectait les données cliniques lors du diagnostic, le stade de la maladie, le titre du TPHA (*Treponema Pallidum* Hemagglutination Assay) et du VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou du Test Tréponémique et du Test Non Tréponémique après le 1er juillet 2018, le traitement entrepris. Concernant les IST, nous avons recueilli le statut VIH, le statut sérologique vis-à-vis des hépatites B et C, la présence d'infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrheae*, condylomatose, et antécédent d'infection syphilitique.

A noter que la méthode d'analyse du laboratoire a changé le 30 juin 2018. Du 1er janvier 2017 au 30 juin 2018, la méthode utilisée est celle du TPHA et du VDRL. Après le 1er juillet 2018, la

méthode utilisée est celle du test tréponémique (TT) et non tréponémique, conformément aux recommandations de la HAS (5).

Analyse des données

Le critère de jugement principal était la symptomatologie clinique retrouvée lors d'un diagnostic sérologique de syphilis.

Les critères de jugement secondaires étaient de :

- répertorier selon les stades thérapeutiques de la syphilis (syphilis récente ou précoce, qui comprend les phases primaire, secondaire et latente précoce (de moins d'un an) ; tardive : tertiaire, latente tardive (de plus de 1 an) ; neurosyphilis ; syphilis congénitale ; indéterminée)
- décrire les caractéristiques épidémiologiques de la population infectée
- décrire les co-infections éventuelles et les facteurs favorisants.

Considérations éthiques et réglementaires

Une déclaration à la CNIL a été effectuée. L'étude étant rétrospective, l'avis du Comité d'Éthique n'était pas nécessaire.

RÉSULTATS

1. Population

L'analyse a porté sur les données du laboratoire de l'hôpital du Mans, du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2018.

Les données sont renseignées pour 533 patients identifiés de manière unique. Nous avons considéré comme données manquantes les patients dont nous ne connaissions pas le genre (9 patients), et les dates dont les années ne correspondaient pas à 2017 ou 2018 (48 dates de prélèvement manquantes). Cela nous a conduit à exclure 57 patients.

Sur les 476 patients restants, nous identifions 40 prélèvements ne correspondant pas à un stade défini de la syphilis (primaire, secondaire, latente précoce, latente tardive, tertiaire, neurosyphilis, congénitale, guérie ou contrôle sérologique).

Cette analyse nous a conduit à identifier 436 patients avec une sérologie syphilis positive et un diagnostic relié sur lesquels porteront les analyses ultérieures (figure 3).

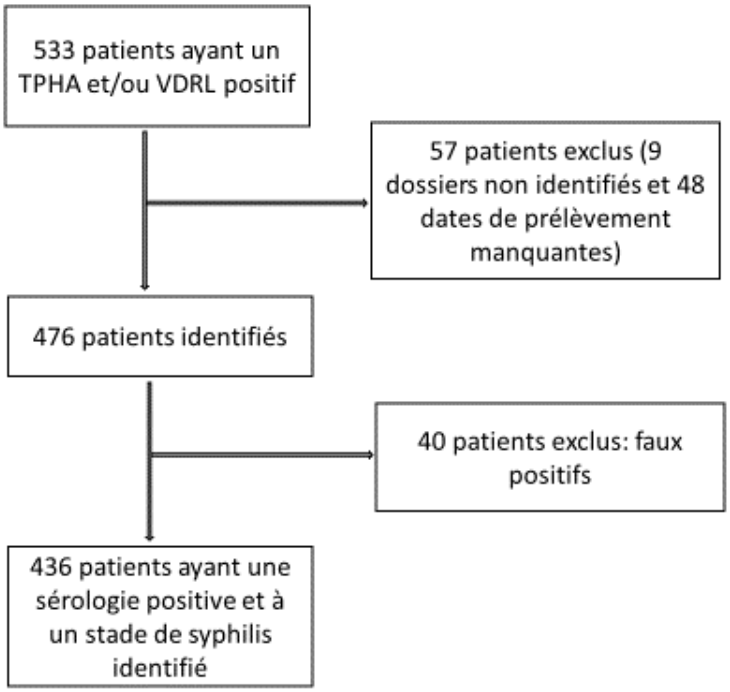


Figure 3 : Diagramme de flux

2. Stades cliniques de la syphilis

Cliniquement, plus de la moitié des patients (n=222) étaient considérés comme guéris de la syphilis, correspondant à un TPHA positif et VDRL négatif (ou TT positif et TNT négatif). Un quart des patients (n=107) avaient des sérologies de contrôle prescrites pour vérifier la décroissance des titres tréponémiques après le traitement, asymptomatiques. Le dernier quart, soit 107 patients, présente donc un diagnostic de syphilis quel que soit le stade (figure 4).

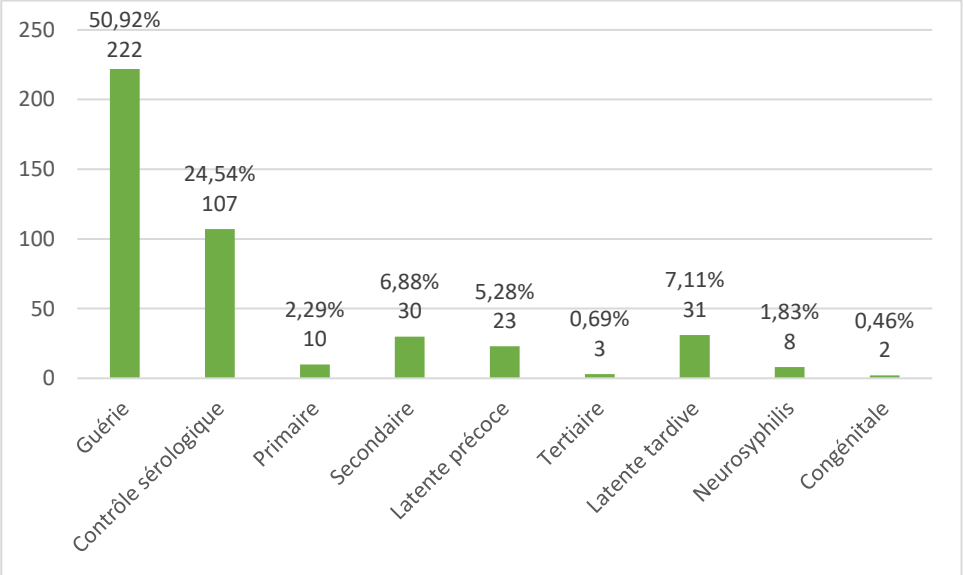


Figure 4 : Répartition des patients par stade de la syphilis dans l'échantillon de 436 patients.

3. Caractéristiques cliniques

L'âge moyen des 436 patients est de 45,87 années. Parmi eux, 201 (46,1%) sont séropositifs pour le VIH, 284 hommes ont des rapports avec d'autres hommes (HSH ou bisexuels (65,1%)). Un quart, soit 107 des 436 patients sont à un stade déterminé de la syphilis (20,3%) ; 316 patients ont un antécédent d'infection syphilitique (72,5%), incluant les contrôles sérologiques et syphilis guéries.

Deux patients ont été traités par azythromycine pour une gonococcie simultanée. Nous n'avons pas retrouvé le traitement pour 8 patients (données manquantes).

L'âge moyen des 107 patients à un stade déterminé de la syphilis est de 41,88 années (Figure 5). Nous identifions 44 patients (41,1%) séropositifs pour le VIH, 73 hommes (68,2%) ayant des rapports avec d'autres hommes. 87 patients (81,3%) ont été traités par pénicilline G (Tableau I).

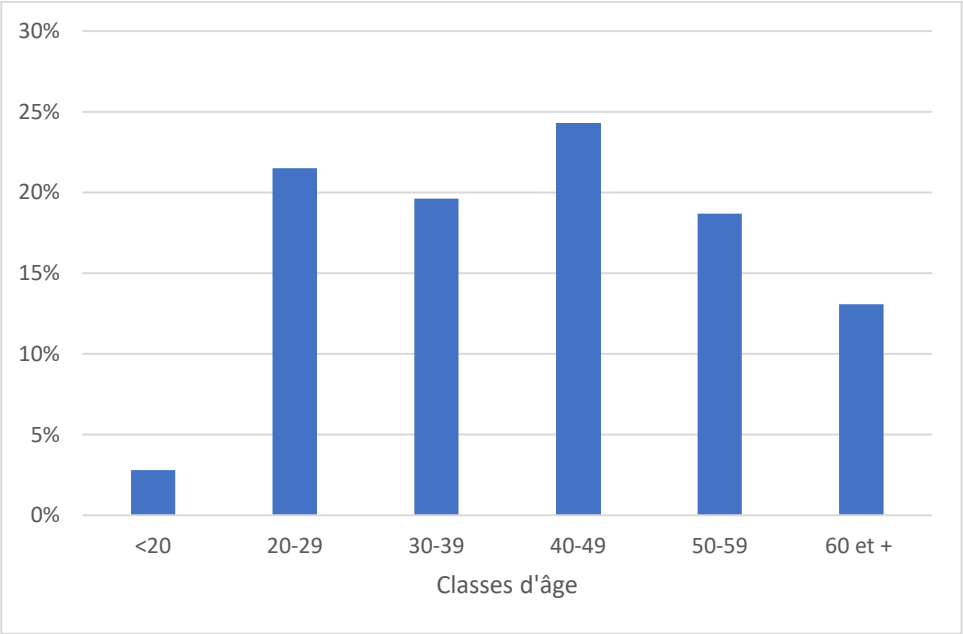


Figure 5 : Pyramide des âges des 107 patients atteints de syphilis à un stade déterminé.

Tableau I : caractéristiques cliniques des 107 cas de syphilis identifiés sur 436 patients.

	Tous les patients n= 436		Stades de syphilis n= 107		Primaire n= 10		Secondaire n= 30		Latente précoce n= 23		Latente tardive n= 31		Neurosyphilis n= 8		Tertiaire n= 3		Congénitale n= 2	
Age moyen en années (sd)	45,87 (16,17)		41,88 (15,20)		43,8 (12,59)		38,9 (15,24)		48,09 (10,99)		40,23 (15,61)		48 (19,86)		40 (11,34)		2,5 (3,5)	
Sexe Masculin (n, %)	396	*90,8%*	96	*89,7%*	9	*90,0%*	30	*100,0%*	22	*95,7%*	25	*80,6%*	7	*87,5%*	3	*100,0%*	0	*0,0%*
Féminin (n, %)	40	*9,2%*	11	*10,3%*	1	*10,0%*	0	*0,0%*	1	*4,3%*	6	*19,4%*	1	*12,5%*	0	*0,0%*	2	*100,0%*
Orientation sexuelle (n, %)																		
HSH (n, %)	252	*57,8%*	64	*59,8%*	8	*80,0%*	23	*76,7%*	17	*73,9%*	10	*32,3%*	4	*50,0%*	2	*66,7%*	NC	
Bisexuel (n, %)	32	*7,3%*	9	*8,4%*	1	*10,0%*	2	*6,7%*	3	*13,0%*	3	*9,7%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	NC	
Hétérosexuel (n, %)	103	*23,6%*	25	*23,4%*	1	*10,0%*	5	*16,7%*	1	*4,3%*	15	*48,4%*	2	*25,0%*	1	*33,3%*	NC	
Données manquantes (n, %)	49	*11,2%*	9	*8,4%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	2	*8,7%*	3	*9,7%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	NC	
Origine géographique																		
France métropolitaine (n, %)	363	*83,3%*	88	*82,2%*	10	*100,0%*	27	*90,0%*	23	*100,0%*	18	*58,1%*	6	*75,0%*	3	*100,0%*	2	*100,0%*
Afrique Subsaharienne (n, %)	32	*7,3%*	12	*11,2%*	0	*0,0%*	1	*3,3%*	0	*0,0%*	9	*29,0%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Autres	41	*9,4%*	7	*6,5%*	0	*0,0%*	2	*6,7%*	0	*0,0%*	4	*12,9%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Signes muqueux (n, %)	26	*6,0%*	26	*24,3%*	9	*90,0%*	13	*43,3%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	2	*100,0%*
Signes cutanés (n, %)	32	*7,3%*	32	*29,9%*	0	*0,0%*	25	*83,3%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	4	*50,0%*	2	*66,7%*	1	*50,0%*
Signes neurologiques (n, %)	10	*2,3%*	10	*9,3%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	8	*100,0%*	0	*0,0%*	2	*100,0%*
Données manquantes (n, %)	16	*3,7%*	1	*0,9%*	1	*10,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Traitement																		
Extencilline (n, %)	87	*20,0%*	87	*81,3%*	9	*90,0%*	25	*83,3%*	18	*78,3%*	26	*83,9%*	5	*62,5%*	2	*66,7%*	2	*100,0%*
Doxycycline (n, %)	10	*2,3%*	10	*9,3%*	0	*0,0%*	2	*6,7%*	3	*13,0%*	3	*9,7%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Ceftriaxone (n, %)	2	*0,5%*	2	*1,9%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	1	*4,3%*	0	*0,0%*	1	*12,5%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Co-infections																		
VIH (n, %)	201	*46,1%*	44	*41,1%*	5	*50,0%*	13	*43,3%*	14	*60,9%*	7	*22,6%*	3	*37,5%*	2	*66,7%*	0	*0,0%*
VHB (n, %) : Positif (n, %)	19	*4,4%*	3	*2,8%*	0	*0,0%*	1	*3,3%*	0	*0,0%*	1	*3,2%*	1	*12,5%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Négatif (n, %)	341	*78,2%*	91	*85,0%*	10	*100,0%*	25	*83,3%*	22	*95,7%*	24	*77,4%*	6	*75,0%*	2	*66,7%*	2	*100,0%*
Inconnu (n, %)	76	*17,4%*	13	*12,1%*	0	*0,0%*	4	*13,3%*	1	*4,3%*	6	*19,4%*	1	*12,5%*	1	*33,3%*	0	*0,0%*
VHC (n, %)	12	*2,8%*	4	*3,7%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	2	*6,5%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
C. trachomatis (n, %)	13	*3,0%*	8	*7,5%*	3	*30,0%*	3	*10,0%*	0	*0,0%*	2	*6,5%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
N. gonorrheae (n, %)	10	*2,3%*	3	*2,8%*	0	*0,0%*	1	*3,3%*	1	*4,3%*	1	*3,2%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Condylomes (n, %)	36	*8,3%*	11	*10,3%*	1	*10,0%*	3	*10,0%*	3	*13,0%*	2	*6,5%*	2	*25,0%*	0	*0,0%*	0	*0,0%*
Antécédent de syphilis (n, %)	316	*72,5%*	42	*39,3%*	6	*60,0%*	12	*40,0%*	12	*52,2%*	10	*32,3%*	1	*12,5%*	1	*33,3%*	0	*0,0%*

sd = écart-type

NC = non concernée

3.1. Signes muqueux

Dans notre échantillon, 28 patients (26,17%) avaient des signes cliniques muqueux, permettant de classer les atteintes en différents stades de syphilis. Les signes retrouvés étaient :

- Chancres de localisation génitale (11 patients) : péniens, rectaux, vulvaire. La plupart des lésions sont retrouvés chez des HSH, une seule femme présente un chancre périnéal. A noter que chez 3 patients, nous retrouvons des chancres multiples.
- Chancres d'autres localisations (6 patients) : de la cavité buccale exclusivement.
- Et diverses lésions muqueuses :
    - Au niveau de la cavité buccale : aphtoses, lésions multiples dépapillées de la langue, plaques fauchées de la langue.
    - Au niveau génital : écoulement anal ou urétral, lésions sus-anales, érythème de la verge.

3.2. Signes cutanés

Des signes cutanés étaient présents chez 34 patients (31,77%) de notre échantillon, permettant de classer les atteintes en différents stades de la syphilis. Par ordre de fréquence, nous avons retrouvé :

- Exanthème maculo-papuleux (15 patients)
- Roséole syphilitique (4 patients)
- Lésions érythémato-squameuses (4 patients)
- Syphilides péniennes ou de la paume des mains ou des pieds (3 patients)
- Collerette de Biett sur la paume des mains (2 patients)
- Taches cuivrées palmo-plantaires (2 patients)
- Erythème noueux (1 patient)
- Folliculite non spécifique du dos, « plaques » sans précision (1 patient)

3.3. Signes neurologiques

Des signes neurologiques étaient retrouvés chez 8 patients (7,48%).

Atteintes ophtalmologiques :

- Panuvéite, oculopathie syphilitique précoce, papillite syphilitique
- Diplopie binoculaire horizontale, paralysie du VI droit, œdème papillaire unilatéral
- Kératite interstitielle

Atteintes neurologiques :

- Troubles cognitifs récents
- Tabès
- Atteinte bilatérale du VIII

3.4. Syphilis congénitale

Nous avons identifié deux patients pour lesquels le diagnostic de syphilis congénitale a été posé.

Le *premier* présente un retard de développement psychomoteur, qui évolue correctement. En effet, le retard initial semble s'être amendé pour ne plus noter de différence avec les enfants du même âge actuellement.

Le *second* est décédé à l'âge de 9 mois, des suites de défaillances multi-viscérales. Concernant ce deuxième patient, une sérologie syphilitique avait été réalisée pendant le premier trimestre de la grossesse de sa mère, comme préconisé dans les recommandations actuelles. Cette première sérologie était revenue positive mais la patiente n'avait pas reçu de traitement. Cliniquement, on notait chez le nourrisson : une éruption cutanée avec nombreuses squames et fissures, une atteinte palmo-plantaire et une atrophie cutanée. Des atteintes ophtalmologiques (kératite interstitielle), neurologiques, cardiaques et pulmonaires, une hépato-splénomégalie, une ostéochondrite.

Ces atteintes ont nécessité plusieurs opérations chirurgicales, de nombreuses hospitalisations et ont conduit au décès de l'enfant à l'âge de 9 mois.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les symptômes recueillis au cours de notre étude sont similaires à ceux évoqués dans la littérature et superposables aux descriptions antérieures. L'intérêt est surtout de sensibiliser les praticiens à cette maladie en recrudescence, connaître les facteurs de risque et les situations devant faire évoquer ce diagnostic.

1. Données socio-démographiques

L'âge moyen des patients de notre étude est plus élevé que pour la population française (43,5 ans pour les HSH *vs* 37 ans en 2016, 52 ans *vs* 35 ans pour les hommes hétérosexuels (cf. Figures 2 et 5 (6)).

Le lieu de naissance est la France pour 90% des patients. La deuxième origine géographique la plus représentée est l'Afrique Subsaharienne pour 7,3% des patients.

Les patients originaires d'Afrique Subsaharienne sont surtout présents aux stades tardifs de la syphilis (latente tardive et neurosyphilis). Pour le stade « latente tardive », ces patients sont des personnes migrantes, récemment arrivées en France. Au moment du diagnostic de syphilis, les médecins ne disposaient pas de sérologie antérieure. Les patients ont donc été traités comme une syphilis évoluant depuis plus d'un an.

Il peut également s'agir d'une tréponématose non vénérienne qui n'est pas différenciable, même à l'examen microscopique, d'une tréponématose vénérienne (agent *T. pallidum subsp. pallidum* pour la syphilis, *T. pallidum subsp. endemicum* pour le bejel ou *T. pallidum supsp. pertenue* pour le pian, *T. carateum* pour la pinta). Ces tréponématoses, répandues dans certains pays d'Afrique, positivent de façon identique la sérologie. Ainsi une sérologie (TPHA/VDRL ou TT/TNT) positive chez un sujet originaire d'un pays où les tréponématoses non vénériennes sont répandues n'est pas synonyme de syphilis vénérienne (7). Le traitement est le même, mais la symptomatologie diffère.

Quant à la neurosyphilis, nous pouvons poser l'hypothèse d'un retard au diagnostic ayant permis à la maladie d'évoluer jusqu'au stade ultime. Cela pose la question de l'accès aux soins et au dépistage des patients originaires d'Afrique subsaharienne chez qui il semble légitime d'évoquer un renforcement du dépistage.

Dans notre étude, la majeure partie des syphilis survient chez des HSH (68,2%) et nous y consacrons la partie suivante. Le seul stade de syphilis où ils ne sont pas surreprésentés est le stade « latente tardive », qui sous-entend un antécédent sérologique supérieur à 1 an ou inconnu. Nous avons une plus grande part de femmes (20%) à ce stade. Le chancre moins visible chez les femmes peut expliquer que le début de l'infection ne soit pas connu et supposé supérieur à un an, par défaut. Les femmes étant moins touchées que les hommes par la syphilis, l'éruption cutanée de la phase secondaire peut être attribuée à une autre cause (virose, acné, etc…). Dans cette catégorie, parmi les 25 hommes, 11 sont d'origine d'Afrique Subsaharienne, du Maroc, ou de la Guyane. Nous pouvons supposer qu'il s'agissait d'un premier test sérologique de la syphilis pour ces patients, et qu'en l'absence de signes cliniques et de tests antérieurs, la syphilis a été considérée comme supérieure à un an, et traitée *a maxima.*

2. HSH

Dans notre étude, les HSH représentent 65,1% de l'échantillon. Les HSH et bisexuels sont majoritaires dans chacun des stades de syphilis. Ce constat est multifactoriel. L'infection peut être attribuée aux changements de comportements sexuels des HSH ces dernières années (nombre important de partenaires, en particulier de partenaires occasionnels, de comportements séro-adaptatifs et à une utilisation réduite du préservatif (8,9), en particulier chez les HSH séropositifs (10,11)), à l'efficacité du traitement antirétroviral, et plus récemment

l'introduction de la prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP)(12,13), et à l'expansion des technologies de communication.

Les données de Paz-Bailey et al (14) suggèrent que l'utilisation du préservatif chez les HSH a diminué, remplacé par des pratiques « séro-adaptives », c'est-à-dire avoir des rapports sexuels avec des personnes ayant le même statut sérologique vis-à-vis du VIH. Le sérotriage peut diminuer la probabilité de transmission du VIH, mais ne protège pas contre la transmission de la syphilis et des autres IST (14–16). De même, le sexe oral présente un très faible risque de transmission du VIH, mais il transmet efficacement la syphilis (17,18). Pour autant, la syphilis ne semble pas être négligée par les HSH. Une étude récente réalisée au sein de la communauté HSH de plusieurs villes anglaises rapporte que si tous les participants considèrent l'infection par le VIH et l'hépatite C comme étant les plus inquiétantes, la syphilis arrive en 3ème position pour la plupart des participants, devant les autres IST, pourtant plus fréquentes (19).

Les applications de rencontres avec géolocalisation permettent de rencontrer des personnes, quel que soit le lieu, dans un rayon défini par l'utilisateur. Elles pourraient être une des explications de l'augmentation des IST ces dernières années : le nombre de partenaires, notamment occasionnels, est plus élevé, augmentant par la même occasion les rapports sexuels protégés ou non, et donc le risque de transmission d'IST. Les profils des utilisateurs HSH et les brèves discussions permettent de savoir si l'interlocuteur utilise des préservatifs, son statut sérologique VIH et des autres IST (20–22).

Les applications et sites de rencontres pourraient être utilisés pour transmettre des messages de prévention et de santé publique, de lutte contre les IST, communiquer les adresses des centres de dépistage les plus proches etc… Des approches innovantes sont à envisager, telles que le conseil en ligne, l'échantillonnage à domicile et l'élargissement des tests de diagnostics rapides (21).

Plusieurs études ont montré que le dépistage augmentait lorsque les patients HSH à haut risque recevaient un rappel par email ou SMS (20,23). La notification anonyme des partenaires par les centres de dépistage n'est pas envisageable en France car cela reviendrait à une rupture du secret médical, mais les patients sont fortement incités à prévenir leur partenaire par quel que moyen que ce soit. L'application *WeFlash*, développée par le Dr Aslan, du service de Maladies Infectieuses de Saint-Louis (Paris), pourrait voir le jour dans quelques mois et permettre une fonctionnalité de notifications anonymes des IST aux partenaires, à condition qu'ils aient partagé leur QR code *via* l'application auparavant.

3. Prophylaxie pré-exposition: PrEP

Les données sur la PrEP n'étaient pas recueillies dans notre étude. Cependant, plusieurs patients HSH bénéficiaient de ce traitement devenu un outil puissant dans la lutte contre le VIH. Cette combinaison d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, a prouvé son efficacité comme chimioprophylaxie contre le VIH pour les HSH (24). Deux schémas d'administration sont possibles : en continu ou à la demande, centré sur l'activité sexuelle. Les HSH initiant une PrEP rapporte une activité sexuelle à risque de transmission du VIH et des IST. Une méta-analyse récente des études observationnelles des essais cliniques de PrEP rapporte une incidence élevée des principales IST bactériennes dans cette population (25). Sa prescription doit être accompagnée de messages en faveur de l'utilisation du préservatif pour prévenir le risque des autres IST lors des rapports sexuels à risque (26). Le remboursement récent de préservatifs par l'Assurance Maladie devrait permettre de lever un des freins à leur utilisation (arrêté du 21/11/2018 (27)).

Sur le modèle de la PrEP, en 2018, Molina et al. ont mené une étude pour déterminer l'efficacité d'un traitement post-exposition par une dose unique de 200 mg de doxycycline dans les 24h

suivant un rapport, chez les HSH utilisant la PrEP. L'étude a montré que la doxycycline en traitement post-exposition était bien tolérée et a permis de réduire l'apparition d'un premier épisode de chlamydiose et de syphilis, les résultats n'étaient pas significatifs pour la gonococcie (28,29). Les conséquences à long terme, notamment le risque de sélection et de dissémination de souches résistantes de syphilis et de chlamydia, ne sont pas connues. Si l'épidémie se poursuit, la stratégie de prévention de la syphilis pourrait comporter un traitement prophylactique à l'instar de la PrEP pour le VIH, pour les patients à haut risque d'acquisition.

4. VIH et syphilis

Dans notre échantillon, 55% des patients HSH sont également séropositifs. Nous retrouvons chez 11 de nos patients soit des chancres de localisations multiples, soit un chancre et une manifestation cutanée de la syphilis simultanée. La co-infection VIH/syphilis modifie la présentation et la progression de la syphilis. Avant l'époque du VIH, les stades de la syphilis étaient distincts. Dans la syphilis primaire, les patients co-infectés par le VIH sont plus susceptibles de présenter des chancres multiples, au lieu du chancre unique caractéristique (16,30). De nombreux patients co-infectés pourront présenter simultanément des ulcères primaires et des lésions secondaires (31).

L'un des défis de la co-infection VIH-syphilis est la synergie qui facilite l'acquisition, la transmission et modifie la progression des deux infections (32). Des études ont démontré qu'une infection récente par la syphilis peut augmenter le risque de contracter le VIH jusqu'à 2,5 fois (33,34). Les ulcères syphilitiques primaires provoquent une perturbation de l'épithélium génital, augmentant ainsi la surface sensible pour l'acquisition du VIH (32). Une étude menée à Baltimore (Etats-Unis), sur l'incidence du VIH chez les hommes, montre que le risque de diagnostic par le VIH dans les deux ans suivant un diagnostic de syphilis ou d'infection à

gonocoque est de 1 sur 10 pour les HSH et 1 sur 50 pour les non-HSH. Les auteurs suggèrent une initiation immédiate de PrEP en cas de diagnostic de syphilis ou de gonococcie chez les patients HSH (35).

Les patients infectés par le VIH sont plus susceptibles de développer une neurosyphilis à un stade précoce de la syphilis avec une incidence estimée de 1,7-2,1% contre 0,5-0,6% parmi les personnes non infectées par le VIH (36). Dans notre étude, 3 des 8 patients atteints de neurosyphilis sont infectés par le VIH.

Dans notre pratique, il est donc important de proposer des dépistages réguliers de toutes les IST (tous les 3 mois pour les populations à risque).

5. Récidive

Sur les deux années de suivi de notre échantillon, 12 patients ont été traités deux fois pour deux infections syphilitiques distinctes. Ces récidives surviennent toutes chez des patients HSH dont 7 patients séropositifs pour le VIH. Les facteurs de risque de réinfection chez les HSH sont la séropositivité, avoir 10 partenaires ou plus au moment où la syphilis est contractée, et ne pas réaliser le suivi de la décroissance sérologique (37). Nous observons dans notre échantillon que lorsque l'infection est précoce, la notion d'antécédent de syphilis est plus fréquente (30 patients sur 64 soit 46,9%). 22 patients sur ces 30 sont également séropositifs donc suivis régulièrement pour le renouvellement du traitement antirétroviral, ils bénéficient donc d'un suivi médical régulier et ont accès au dépistage. La récidive précoce peut avoir lieu au cours de la période de suivi de décroissance sérologique, permettant un diagnostic précoce de réinfection. Avoir déjà eu la syphilis peut également sensibiliser aux signes cliniques de la maladie, et permettre de les reconnaître précocement lors d'une récidive. Le suivi de la

décroissance sérologique est donc important, en particulier si les facteurs de risque sont toujours présents après une première infection.

6. Syphilis congénitale

Nous avons 2 patients atteints de syphilis congénitale dans notre échantillon. Les chiffres de la syphilis congénitale en France restent bas (<1 pour 100 000 naissances en 2007 (38)). Aux Etats-Unis, le CDC (Center for Disease Control and Prevention) a signalé 918 cas de syphilis congénitales en 2017 (23,8 cas pour 100 000 naissances), atteignant son plus haut niveau depuis 20 ans (39,40). Une femme enceinte atteinte de syphilis a 80% de risques de transmettre la maladie à son enfant, selon le CDC. Et pourtant, le traitement par pénicilline G correctement prescrit réduit le risque de transmission mère-enfant à pratiquement zéro. Pour les experts américains, la syphilis congénitale est le signal d'alerte témoignant de l'absence de contrôle de la maladie (41).

La région la plus touchée par la syphilis congénitale est l'Afrique Subsaharienne, c'est également la région du monde où l'accès au dépistage anténatal est le plus difficile (42). L'OMS estime que la syphilis gravidique est à l'origine de plus de 300 000 pertes fœtales et décès néonataux chaque année dans le monde, et augmente les risques de décès précoces chez 215 000 enfants supplémentaires. La lutte contre la syphilis congénitale fait partie des objectifs de développement durable de l'OMS pour 2030 (43) : ≤50 de cas de syphilis congénitales pour 100 000 naissances vivantes dans 80% des pays. **Ceci implique d'améliorer l'accès au diagnostic anténatal, d'augmenter le nombre de tests de dépistage, d'assurer un traitement adéquat et rapide aux femmes infectées et leurs partenaires, afin d'améliorer le contrôle et l'élimination de la transmission mère-enfant de la syphilis.**

7. Traitement

Les patients de notre échantillon sont traités très majoritairement par pénicilline G (87%), vient ensuite la doxycycline (11%) et la ceftriaxone (2%).

Ces trois traitements sont efficaces. Cependant, une méta-analyse récente a montré que la ceftriaxone est aussi efficace que la pénicilline pour traiter la syphilis précoce, alors que la doxycycline présente un taux d'échec sérologique à 12 mois plus important que la pénicilline ou la ceftriaxone (44).

En outre, une thérapie orale efficace contre la syphilis serait utile et un essai clinique contrôlé randomisé évaluant le céfixime comme traitement est actuellement planifié (45). La disponibilité d'autres options de traitement est particulièrement importante en raison des pénuries de benzathine-pénicilline G signalées dans de nombreux pays ces dernières années. Ces pénuries sont en partie liées au prix bas du marché et aux coûts de production élevés.

8. Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude systématique de tous les résultats sérologiques positifs de syphilis au cours des années 2017 et 2018, de tous les services de l'hôpital du Mans. Nous avons un nombre important de patients, sans sélection préalable. Le volume de dossiers analysés a donné une pertinence clinique à nos résultats.

Notre étude est rétrospective, monocentrique, elle est donc propice à l'omission de nombreuses données. Nous avons un biais de recrutement puisque les données ne concernaient que les patients de l'hôpital du Mans. Bien qu'il pouvait s'agir de bilans prescrits en ambulatoire et réalisés au sein du laboratoire de l'hôpital, ces données ne reflètent pas celles des laboratoires de ville. De nombreux patients sont suivis systématiquement pour le

renouvellement de leur traitement antirétroviral ou de la PrEP, ce qui diffère également de la pratique ambulatoire.

9. Implications pour la pratique ou comment renforcer le dépistage de la syphilis ?

Cette étude nous montre, en adéquation avec les études actuelles, que la syphilis n'est pas une maladie anecdotique. Tous les âges et toutes les populations sont concernés. La syphilis congénitale existe encore en France au XXIème siècle alors que nous avons les moyens de dépistage pour diagnostiquer cette maladie et les moyens thérapeutiques pour la guérir. Il semble important que les médecins généralistes soient partie prenante de la lutte contre la syphilis, et que les jeunes générations se familiarisent avec cette IST. Toute éruption cutanée doit faire évoquer une syphilis, le contexte déterminera si une sérologie est judicieuse. Les praticiens doivent donc interroger les comportements sexuels de leurs patients afin d'adapter le dépistage des IST. Le dépistage doit être proposé aux HSH, aux personnes infectées par le VIH, aux personnes migrantes qui peuvent être originaires de zones endémiques, mais qui sont également exposées aux IST en France du fait de leur précarité, aux femmes enceintes au début de la grossesse de façon systématique, et renouveler le dépistage au troisième trimestre au moindre doute. Mais l'épidémie ne touche plus seulement les HSH et les personnes séropositives. L'ensemble de la population est désormais concerné, du fait de la diminution de l'utilisation des préservatifs.

Toute découverte de syphilis devra faire réaliser un bilan IST complet incluant des sérologies pour le VIH, le VHB et le VHC, mais également des PCR urinaires sur 1er jet urinaire ou auto-prélèvement vaginal pour *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrheae*.

Le traitement de référence reste la pénicilline G par voie intramusculaire, qui pose parfois des problèmes de disponibilité, et peut alors être remplacée par la doxycycline ou la ceftriaxone.

Les médecins ont un rôle à jouer dans la prévention par l'éducation à la sexualité, les modes de transmissions des différentes IST, et la promotion du préservatif. Il est important de toucher tous les publics devant la progression de l'infection. Soit directement au cours d'une consultation, ou indirectement via des affiches ou prospectus en salle d'attente, ainsi qu'un support expliquant le rôle et contenant les coordonnées du CeGIDD le plus proche.

La réduction de la transmission de la syphilis et des autres IST passe par la connaissance des pratiques sexuelles à risque, la protection correcte des rapports et le dépistage régulier. Des campagnes d'informations sur toutes les IST et leurs manifestations cliniques, des campagnes de promotion du préservatif, à l'instar de celles de AIDES pour le VIH, et l'éducation sexuelle des jeunes générations sont donc nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. AIDS. 10 2016;30(14):2251-2.

2. Bulletins des réseaux de surveillance des IST / Infections sexuellement transmissibles / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST

3. Guidelines 2016(1).pdf [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016(1).pdf

4. Parize P, Ribadeau-Dumas F, Lortholary O, Lecuit M. Les infections bactériennes au cours de la grossesse. :6.

5. Haute Autorité de Santé - Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_548127/fr/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france

6. Santé publique France, INVS. Bulletins des réseaux de surveillance des IST / Infections sexuellement transmissibles (IST) / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST

7. Monsel G, Palich R, Caumes É. Syphilis : quoi de nouveau ? LA REVUE DU PRATICIEN. 2018;68:5.

8. Chen Y-H, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Use, Seroadaptation, and Sexual Behavior Among Men Who Have Sex with Men, San Francisco, 2004-2014. AIDS Behav. 2016;20(12):2791-7.

9. Scott HM, Klausner JD. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. AIDS Res Ther. 2016;13:5.

10. Liau A, Millett G, Marks G. Meta-analytic examination of online sex-seeking and sexual risk behavior among men who have sex with men. Sex Transm Dis. sept 2006;33(9):576-84.

11. Velter A. Enquêter les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes: Enjeux méthodologiques, sociologiques et de santé publique. :199.

12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results

from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2 janv 2016;387(10013):53-60.

13. France, Ministère des affaires sociales et de la santé (2012- ...), Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Rapport 2013: recommandations du groupe d'experts. Paris: DILA - Direction de l'information légale et administrative : La documentation française; 2013.

14. Casalino E, Choquet C, Leleu A, Hellmann R, Wargon M, Juillien G, et al. Trends in condom use and risk behaviours after sexual exposure to HIV: a seven-year observational study. PLoS ONE. 2014;9(8):e104350.

15. Vallabhaneni S, Li X, Vittinghoff E, Donnell D, Pilcher CD, Buchbinder SP. Seroadaptive practices: association with HIV acquisition among HIV-negative men who have sex with men. PLoS ONE. 2012;7(10):e45718.

16. Solomon MM, Mayer KH. Evolution of the syphilis epidemic among men who have sex with men. Sex Health. avr 2015;12(2):96-102.

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex--Chicago, Illinois, 1998-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 22 oct 2004;53(41):966-8.

18. Roberts CP, Klausner JD. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men. Expert Review of Anti-infective Therapy. 1 nov 2016;14(11):1037-46.

19. Datta J, Reid D, Hughes G, Mercer CH, Wayal S, Weatherburn P. Awareness of and attitudes to sexually transmissible infections among gay men and other men who have sex with men in England: a qualitative study. Sex Health. 6 déc 2018;

20. impact-smartphone-applications-sti-hiv-prevention-among-men-who-have-sex-with-men.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/impact-smartphone-applications-sti-hiv-prevention-among-men-who-have-sex-with-men.pdf

21. Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. Eurosurveillance. 27 oct 2016;21(43):30382.

22. DeSilva M, Hedberg K, Robinson B, Toevs K, Neblett-Fanfair R, Petrosky E, et al. A case-control study evaluating the role of internet meet-up sites and mobile telephone applications in influencing a syphilis outbreak: Multnomah County, Oregon, USA 2014. Sex Transm Infect. 2016;92(5):353-8.

23. Sun CJ, Stowers J, Miller C, Bachmann LH, Rhodes SD. Acceptability and feasibility of using established geosocial and sexual networking mobile applications to promote HIV and STD testing among men who have sex with men. AIDS Behav. mars 2015;19(3):543-52.

24. 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. 3 déc 2015;373(23):2237-46.

25. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. PLOS ONE. 3 déc 2018;13(12):e0208107.

26. Alaei K, Paynter C, Juan S-C, Alaei A. Using preexposure prophylaxis, losing condoms? Preexposure prophylaxis promotion may undermine safe sex. Aids. 1 nov 2016;30(18):2753-6.

27. Arrêté du 21 novembre 2018 portant inscription du préservatif masculin lubrifié EDEN des Laboratoires MAJORELLE au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/11/21/SSAS1830921A/jo/texte

28. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. Sex Transm Dis. févr 2015;42(2):98-103.

29. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):308-17.

30. Karumudi UR, Augenbraun M. Syphilis and HIV: a dangerous duo. Expert Rev Anti Infect Ther. oct 2005;3(5):825-31.

31. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenberg K. Syphilis and HIV co-infection. Eur J Intern Med. janv 2009;20(1):9-13.

32. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect. févr 1999;75(1):3-17.

33. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. Clin Infect Dis. oct 2014;59(7):1020-6.

34. Mehta SD, Ghanem KG, Rompalo AM, Erbelding EJ. HIV seroconversion among public sexually transmitted disease clinic patients: analysis of risks to facilitate early identification. J Acquir Immune Defic Syndr. mai 2006;42(1):116-22.

35. Tilchin C, Schumacher CM, Psoter KJ, Humes E, Muvva R, Chaulk P, et al. Human Immunodeficiency Virus Diagnosis After a Syphilis, Gonorrhea, or Repeat Diagnosis Among Males Including non-Men Who Have Sex With Men: What Is the Incidence? Sex Transm Dis. avr 2019;46(4):271-7.

36. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. Lancet Infect Dis. juill 2004;4(7):456-66.

37. Kenyon C, Lynen L, Florence E, Caluwaerts S, Vandenbruaene M, Apers L, et al. Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis in Antwerp, Belgium - 1992 to 2012. Euro Surveill. 13 nov 2014;19(45):20958.

38. Pérel C, Gallay A, Goulet V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007). :3.

39. Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537087/

40. Rubin R. Why Are Mothers Still Passing Syphilis to Their Babies? JAMA. 26 févr 2019;321(8):729-31.

41. Nelson R. Congenital syphilis and other STIs rise in the USA. Lancet Infect Dis. nov 2018;18(11):1186-7.

42. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. PLoS One [Internet]. 27 févr 2019 [cité 19 mars 2019];14(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392238/

43. Projets de stratégies mondiales du secteur de la santé Infections sexuellement transmissibles, 2016-2021 [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_33-fr.pdf

44. Liu H, Han Y, Chen X, Bai L, Guo S, Li L, et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PLOS ONE. 28 juin 2017;12(6):e0180001.

45. Klausner JD. Cefixime for Alternative Syphilis Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660488

46. Traitements syphilis.pdf [Internet]. cnr syphilis. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/Traitements%20syphilis.pdf

47. Accueil - CNR des IST bactériennes [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: https://www.cnr-ist.fr/

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du nombre de cas de syphilis récente selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2000-2016, (n= 12112) 2

Figure 2 : Distribution des cas de syphilis récente par classe d'âge selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2016 3

Figure 3 : Diagramme de flux.....15

Figure 4 : Répartition des patients par stade de la syphilis dans l'échantillon de 436 patients 16

Figure 5 : Pyramide des âges des 107 patients atteints de syphilis à un stade déterminé....17

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques cliniques des 107 cas de syphilis identifiés sur 436 patients ...18

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **1**

1. Epidémiologie **2**

2. Clinique **3**

2.1. Syphilis précoce 4

2.1.1. Syphilis primaire 5

2.1.2. Syphilis secondaire 5

2.1.3. Syphilis latente précoce 6

2.2. Syphilis tardive 6

2.2.1. Syphilis tertiaire 6

2.2.2. Syphilis latente tardive 7

2.3. Syphilis congénitale 7

3. Dépistage biologique **8**

4. Traitement **9**

4.1. Syphilis précoce 9

4.2. Syphilis tardive 9

MÉTHODES **12**

RÉSULTATS **14**

1. Population **14**

2. Stades cliniques de la syphilis **15**

3. Caractéristiques cliniques **15**

3.1. Signes muqueux 18

3.2. Signes cutanés 18

3.3. Signes neurologiques 19

3.4. Syphilis congénitale 19

DISCUSSION ET CONCLUSION **21**

1. Données socio-démographiques **21**

2. HSH **22**

3. Prophylaxie pré-exposition: PrEP **24**

4. VIH et syphilis **25**

5. Récidive **26**

6. Syphilis congénitale **27**

7. Traitement **28**

8. Forces et limites de l'étude **28**

9. Implications pour la pratique ou comment renforcer le dépistage de la syphilis ? **29**

BIBLIOGRAPHIE **31**

LISTE DES FIGURES **35**

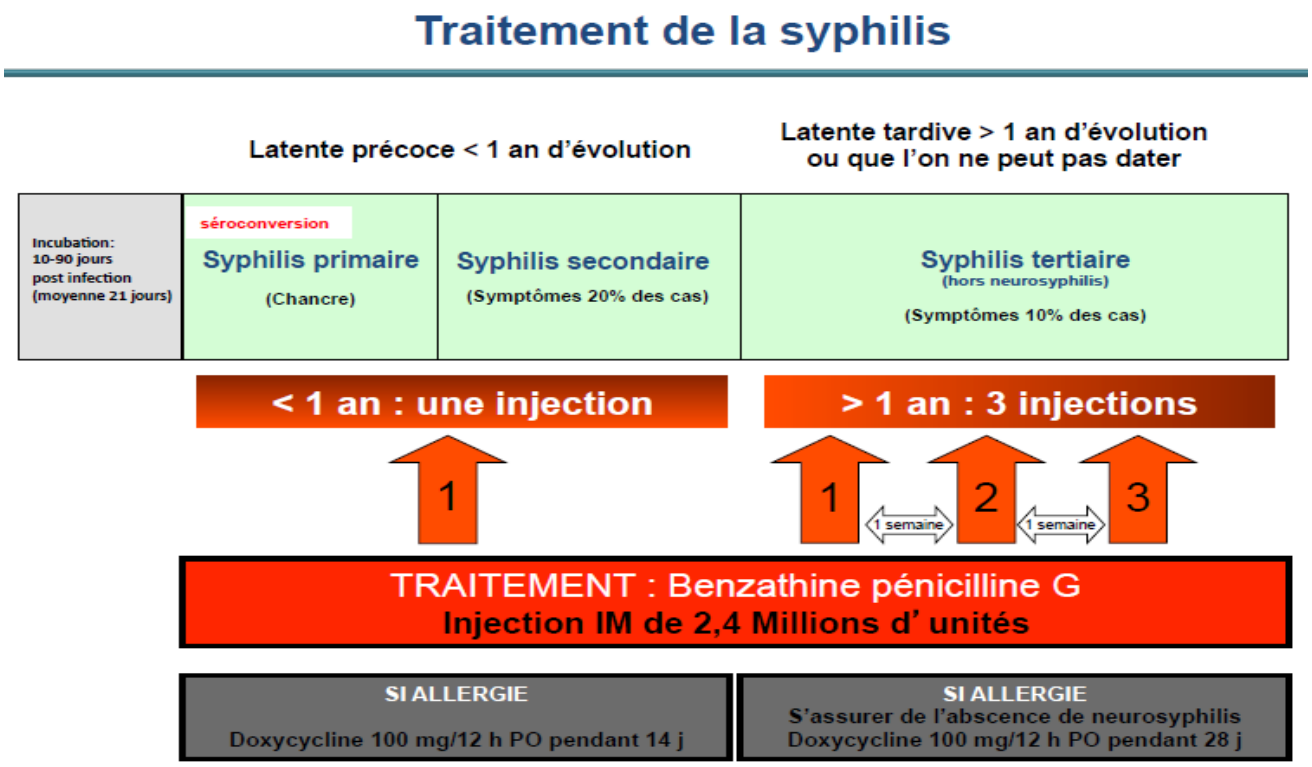
LISTE DES TABLEAUX **36**

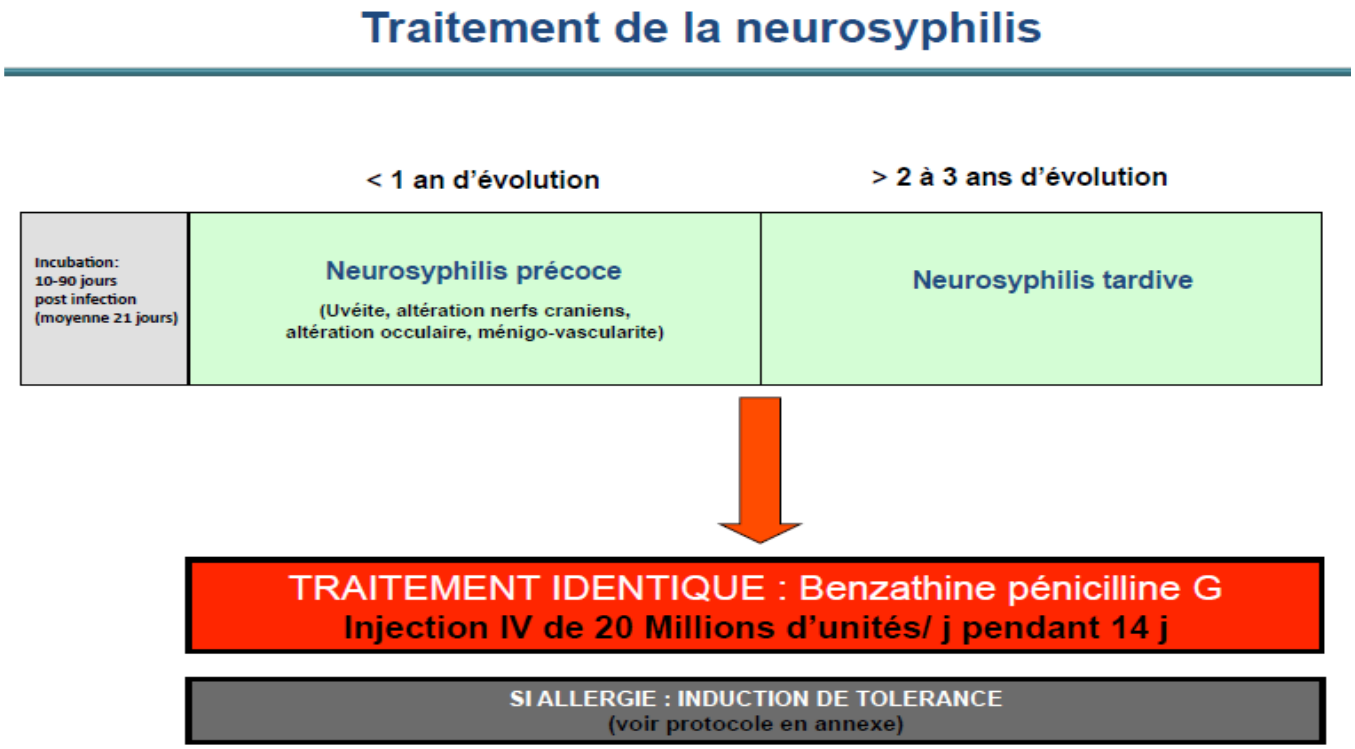
TABLE DES MATIERES **37**

ANNEXES.....I

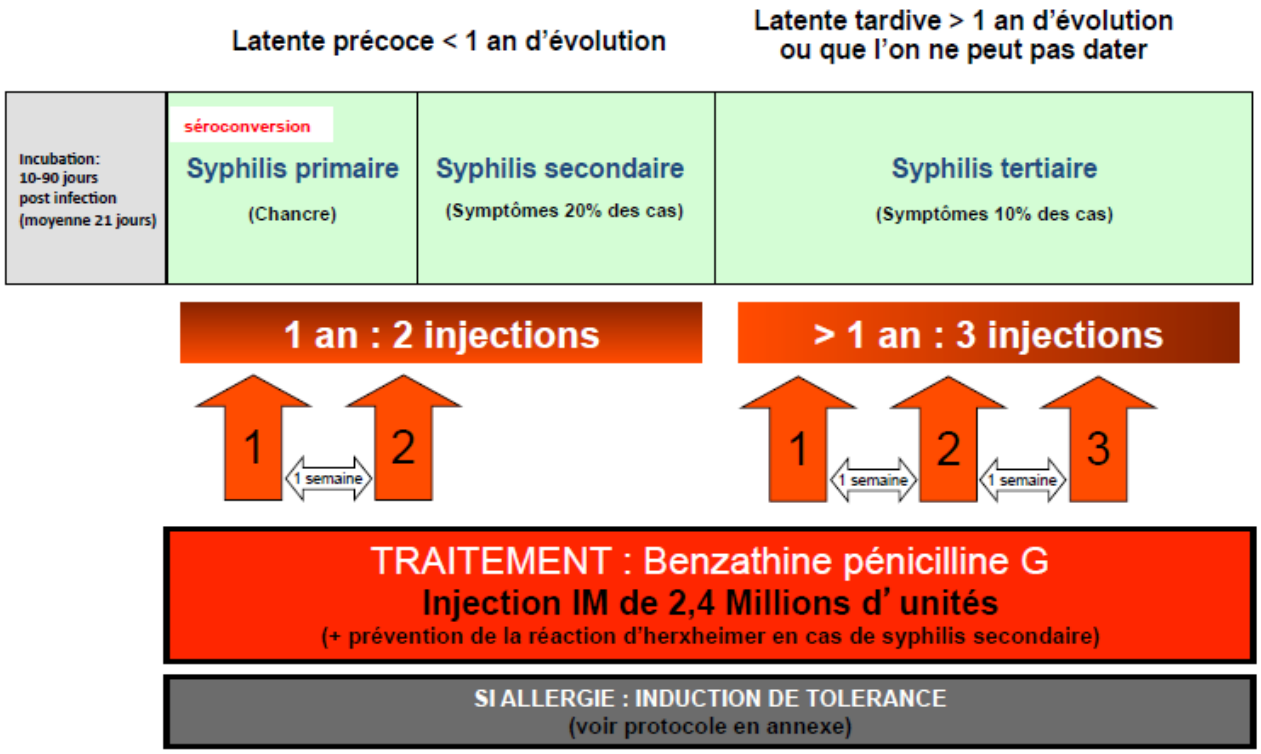
ANNEXES

Annexe I : Traitement de la syphilis, d'après le Centre National de Référence (CNR) – Syphilis (46,47)





Traitement de la syphilis chez la femme enceinte



LOREE Julie

Manifestations cliniques lors d'un diagnostic sérologique positif de syphilis

RÉSUMÉ

Introduction : La syphilis, maladie vénérienne due à *Treponema pallidum*, est en recrudescence depuis le début des années 2000, particulièrement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) et les personnes séropositives pour le VIH. Il s'agit d'une maladie complexe, avec des phases symptomatiques et polymorphes et des phases latentes. La difficulté réside dans l'évocation du diagnostic. L'objectif principal de notre étude était de répertorier les symptômes associés à une sérologie syphilis positive. L'objectif secondaire était de répertorier la syphilis en différents stades et d'identifier les facteurs de risque de notre échantillon.
Méthodes : Cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, descriptive a été menée au sein de l'hôpital du Mans. Le laboratoire nous a fourni toutes les sérologies syphilitiques positives de janvier 2017 à décembre 2018. Le recueil de données anonymisé comprenait des informations socio-démographiques, cliniques et de co-infections.
Résultats : 436 patients avaient une sérologie positive, et 107 étaient à un stade déterminé de la syphilis. Nous avions 63 cas de syphilis précoces (primaire, secondaire et latente précoce) 42 cas de syphilis tardives (tertiaire, latente tardive ou neurosyphilis) et 2 syphilis congénitales. Les patients présentaient des chancres (périnéaux et buccaux) lors de la phase primaire, des manifestations cutanées (exanthème maculo-papuleux, roséole et syphilides) lors de la phase secondaire, des signes neurologiques (ophtalmologiques, troubles cognitifs ou tabès) lors de la neurosyphilis. 2 cas de syphilis congénitales présentaient l'ensemble de ces symptômes. 96 patients sur les 107 étaient des hommes, 73 étaient des HSH et 44 étaient séropositifs pour le VIH.
Conclusion : Les différents symptômes et phases de la syphilis doivent être connus des médecins généralistes. Les comportements sexuels doivent être interrogés afin d'adapter au mieux le dépistage de la syphilis. Le dépistage doit être régulier chez les populations à risque, proposé dans le cadre du bilan IST dans la population générale, et prescrit au premier trimestre chez les femmes enceintes. Le traitement de référence reste la pénicilline G.

Mots-clés : Syphilis, HSH, symptômes, dépistage, infection sexuellement transmissible

Clinical symptoms in a syphilis serological diagnosis

ABSTRACT

Introduction: Syphilis, a venereal disease caused by Treponema pallidum, has been increasing since the early 2000s, particularly among men who have sex with men (MSM) and HIV-positive people. It is a complex disease, with symptomatic and polymorphic phases and latent phases. The difficulty lies in the evocation of the diagnosis. The main objective of our study was to identify the symptoms associated with positive syphilis serology. The secondary objective was to list syphilis in different stages and to identify the risk factors of our sample.

Methods: This observational, retrospective, monocentric, descriptive study was conducted in Le Mans Hospital. The laboratory provided us with all positive syphilitic serologies from January 2017 to December 2018. The anonymized collection of data included socio-demographic, clinical and co-infection information.

Results: 436 patients had a positive serology, and 107 were at a certain stage of syphilis. We had 63 cases of early syphilis (primary, secondary and early latent), 42 cases of late syphilis (tertiary, late latent or neurosyphilis), and 2 congenital syphilis. Patients had chancres (perineal and oral) during the primary phase, cutaneous (maculopapular exanthema, roseola and syphilides) during the secondary phase, neurological signs (ophthalmologic, cognitive disorders or tabes) during the neurosyphilis. 2 cases of congenital syphilis presented all these symptoms. 107 were men, 73 were MSM, and 44 were HIV-positive.

Conclusion: The different symptoms and phases of syphilis should be known to general practitioners. Sexual behaviours should be questioned in order to better adapt syphilis screening. Screening should be done regularly in at-risk populations, proposed as part of the IST assessment in the general population, and prescribed in the first trimester in pregnant women. The reference treatment remains penicillin G.

Keywords : Syphilis, MSM, symptoms, screening, sexually transmitted disease

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ
DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS