



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Recommandation en santé publique

Mai 2007

Service évaluation médico-économique et santé publique

L'ÉQUIPE

Ce travail a été coordonné dans le service d'évaluation médico-économique et santé publique, par le D^r Philippe MARTEL, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON.

Le suivi documentaire a été effectué par M^{me} Frédérique PAGES, avec l'aide de M^{lle} Muriel LAMAS.

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Aurore TATTOU.

La HAS tient à remercier le D^r Caroline SEMAILLE et l'InVS pour son active collaboration à ce projet.

GROUPE DE TRAVAIL

Chef de projet

D^r Philippe MARTEL, chef de projet HAS

Chargés de projet

D^r Anne BIANCHI, Biologiste, CNR, Bondy ;

M^{me} Isabelle HIRTZLIN, Économiste, Paris ;

D^r Caroline SEMAILLE, Épidémiologiste, InVS, avec l'aide de M^{me} Alice MICHEL, Sociologue, InVS.

Membres du groupe de travail :

M. Franck BARBIER, représentant d'usagers, Pantin ;

M^{me} Nathalie BELTZER, Économiste, Paris ;

D^r Natacha CHARLIER-BRET, Pharmacien Biologiste, Afssaps, Saint-Denis ;

P^r Nicolas DUPIN, Dermatologue, Paris ;

D^r Daniel DYE, Médecin Biologiste, Saint Egrève ;

M^{me} Anne EBEL, Pharmacien Biologiste, Ivry Sur Seine ;

Dr Marie-Hélène ELGHOZZI, Biologiste, EFS Ile de France ;

D^r Geneviève FEYFANT-RAYMOND, Médecin Inspecteur de Santé Publique, Toulouse ;

D^r Jean-Christian GRALL, Médecin généraliste, Battenheim ;

D^r Michel JANIER, Dermatologue, Paris ;

Dr Christine JESTIN, Médecin de santé publique, INPES ;

D^r Françoise NORMANDIN, Médecin de santé publique, Bordeaux ;

D^r Michel ROSENHEIM, Épidémiologiste, Paris ;

D^r Marc-Alain ROZAN, gynécologue-obstétricien, Aubervilliers ;

M^{me} Carole SIANI, Économiste, Maître de Conférence, Villeurbanne ;

D^r Yazdan YAZDANPANAHA, Infectiologue, Tourcoing.

GROUPE DE LECTURE

D^r Jacques ABEL, Médecin Généraliste, Pointe à Pitre ;
D^r François ALLA, Médecin de Santé Publique, Nancy ;
M^{me} Roselyne AMGAR, Biologiste, Romainville ;
P^r Eric CAUMES, Infectiologue, Paris ;
M^{me} Nadège CORATELLA, Sage Femme, Bourges ;
D^r Anne-Claude CREMIEUX, Médecin de Santé Publique, Garches ;
P^r Jean-Pierre DAURES, Médecin de Santé Publique, Montpellier ;
D^r Franck FELDEN, Pharmacien Biologiste, Saint-Die ;
M^{me} Anne GALLAY, Coordinatrice IST, InVS, Saint-Maurice ;
D^r Philippe GERHARDT, Dermatologue, Paris ;
D^r Bernard HUYNH, SYNGOF, Paris ;
D^r Olivier JUMBOU, Dermatologue, Nantes ;
D^r Georges KREPLAK, Biologiste, Paris ;
D^r Valérie LALANDE, Biologiste, Paris ;
D^r Lionel LAVIN, Dermatologue, Paris ;
M^r Jean-Marie Le GALL, représentant d'usagers, Pantin ;
M^{me} Nathalie LYDIE, Démographie – santé publique, INPES
D^r Lydia MAISONNEUVE, Biologiste, Aulnay sous Bois ;
D^r Michel MANETTI, Médecin Généraliste, Donnemarie Dontilly ;
D^r MILPIED Brigitte, Dermatologue, Bordeaux ;
M^{me} Alice MICHEL, InVS ;
D^r Élisabeth PAGANELLI, Gynécologue Médicale, Tours ;
D^r Jean-Loup PECQUEUX, Médecin Généraliste, Epinal ;
D^r Isabelle PELLOUX, bactériologue, Grenoble ;
P^r Christian PERRONE, Infectiologue, Garches ;
D^r Claude ROBIN, Médecin Inspecteur de santé Publique, DRASS, Dijon ;
P^r Willy ROZENBAUM, Infectiologue, Paris ;
D^r Pascale SANTANA, Médecin Généraliste, Paris ;
D^r Patrice SEDNAOUI, Biologiste, Paris ;
D^r Véronique SERVAS, CIRE Aquitaine, Médecin Inspecteur de Santé Publique, Bordeaux ;
D^r Anne SIMON, Interniste, Responsable CDAG, Paris ;
D^r Laurent STIEN, Médecin Inspecteur de Santé Publique, Auch ;
D^r Pierre TOURAME, Gynécologue Obstétricien, Marseille ;
D^r Françoise VENDITELLI, Gynécologue, Clermont-Ferrand ;
D^r Chantal VERNAY-VAISSE, Dermatologue, Marseille.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	7
MÉTHODE GÉNÉRALE	8
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	10
FICHE DE SYNTHÈSE.....	12
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES.....	14
ARGUMENTAIRE.....	31
I. LA SYPHILIS - HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE.....	31
I.1. La syphilis acquise	31
I.2. La syphilis congénitale.....	54
I.3. Conséquences pour le dépistage.....	56
II. TRAITEMENT DE LA SYPHILIS	57
II.1. Introduction	57
II.2. Arguments issus des recommandations.....	58
II.3. Synthèse des recommandations	66
II.4. Conclusion	77
III. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	77
III.1. Introduction	77
III.2. Situation épidémiologique dans les pays développés.....	83
III.3. La syphilis congénitale.....	118
III.4. Impact de la syphilis sur la transmission du VIH	124
III.5. Facteurs de variation de l'incidence de la syphilis : Modèle de Garnett.....	126
IV. LE POIDS ÉCONOMIQUE DE LA MALADIE	129
IV.1. Coût de la Syphilis congénitale	129
IV.2. Coût de la Syphilis et transmission du virus HIV	131
IV.3. Coût de la neurosyphilis.....	131
IV.4. Coût de la syphilis en France	132
IV.5. Conclusion.....	135
V. LES TESTS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC.....	135

V.1. Recommandations existantes	135
V.2. Analyse de la littérature récente.....	167
V.3. Coût des tests et du dépistage	181
V.4. Conclusion	183
V.5. Modélisation des stratégies sérologiques.....	189
VI. ÉVALUATION DE L'OPPORTUNITÉ DU DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS.....	196
VI.1. Recommandations internationales	196
VI.2. Arguments en faveur et en défaveur du dépistage de la syphilis.....	202
VI.3. Conclusion sur l'opportunité du dépistage de la syphilis	219
VII. ÉVALUATION DE L'ORGANISATION DU DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS	223
VII.1. Le cas de la France	223
VII.2. Le cas des États-Unis	231
VII.3. Le cas de la Grande-Bretagne	235
VII.4. Éléments d'évaluation des différentes organisations du dépistage	237
VII.5. Conclusion	244
VIII. ALTERNATIVES ET MESURES ASSOCIÉES AU DÉPISTAGE	246
VIII.1. Prévention primaire.....	246
VIII.2. Notification des partenaires.....	249
VIII.3. Traitement prophylactique par antibiotiques des populations à risque	262
ANNEXE I. LE DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS AU SEIN DE L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG	267
RÉFÉRENCES.....	272

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CDAG : consultation de dépistage anonyme et gratuit
CDC : *Centre for Disease Control and Prevention*
Ciddist : centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST
Cnamts : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR : Centre national de référence
CSHPPH : Conseil supérieur d'hygiène publique de France
DAV : dispensaire anti-vénérien
Dedim : Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
DMI-II : dossier épidémiologique, médical et économique de l'immunodéficience humaine dans sa version 2
DO : déclaration obligatoire
EFS : Établissement français du sang
EIA : Enzy-mo-immunoassay
Elisa : *Enzyme-linked immunosorbent assay*
FP : faux positif
FTA-ABS : *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test*
GERS : groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
HAS : Haute Autorité de santé
HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
Ig : immunoglobulines
Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS : Institut national de veille sanitaire
IST : infection sexuellement transmissible
MFN : microscope à fond noir
NABM : nomenclature des actes de biologie médicale
OMS : Organisation mondiale de la santé
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
RPR : *Rapid plasma reagin*
SNIIR-AM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
Σ : syphilis
TDR : test de diagnostic rapide
TNT : test non tréponémique
TPHA : *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*
TPPA : *Treponema pallidum Particle Agglutination test*
TT : test tréponémique
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VPP : valeur prédictive positive
VPN : valeur prédictive négative
VRDL : *Veneral Disease Research Laboratory*
WB : western-blot

INTRODUCTION

I. ORGANISATION DU RAPPORT

Selon la précision des informations recherchées, le lecteur pourra se reporter :

- au chapitre « Synthèse et Perspectives » qui reprend les principales conclusions de l'analyse de littérature et formule les avis de la Haute Autorité de Santé qui en découlent ;
- aux conclusions détaillées des différents chapitres de l'argumentaire qui apparaissent en gras dans le texte et synthétisent les arguments issus de chaque chapitre du rapport ;
- aux chapitres eux-mêmes qui présentent et critiquent les données de littérature analysées.

II. DEMANDEUR ET SAISINE INITIALE

La saisine initiale adressée par la Direction Générale de la Santé (DGS, bureau SD6A) à la Haute Autorité de santé (HAS) était la suivante : *Stratégie de dépistage biologique de la syphilis : doit-on maintenir les 2 examens TPHA-VRDL pour le dépistage de la syphilis ? Place du FTA ? Point sur les tests Elisa et Western blot.*

III. OBJECTIFS DU RAPPORT

Le cadrage du sujet, proposé par la HAS après analyse bibliographique initiale, prises de contact avec les professionnels et le demandeur et avis de la commission spécialisée « Évaluation des Stratégies de Santé », a été élargi à l'évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France, c'est à dire à l'évaluation de son opportunité et de ses modalités.

Une évaluation *a priori* de l'ensemble du dépistage de la syphilis a été retenue car

- La réponse à la question initiale concernant la stratégie des examens biologiques dans le contexte du dépistage nécessite d'aborder les problématiques épidémiologiques, économiques et organisationnelles.
- La situation clinique remplit les 10 critères OMS (maladie dont l'histoire naturelle est connue et ayant des conséquences graves, accessible à un traitement efficace codifié, pouvant être diagnostiquée efficacement à une phase précoce et de latence par un examen non invasif et peu coûteux, justifiant un dépistage régulier des sujets à risque). De plus, la syphilis étant contagieuse, le dépistage et le traitement des cas permettent de diminuer l'incidence de la maladie par le contrôle de l'épidémie. Enfin, la mise à disposition de la population des moyens de dépistage est prévue réglementairement par le code de la santé publique.

Afin de définir, notamment, la population cible (facteurs de risque de contamination, pertinence du dépistage systématique chez la femme enceinte), la stratégie diagnostique sérologique, la fréquence des tests sérologiques, le rôle des différentes structures cliniques et biologiques, épidémiologiques et institutionnelles, la méthode du guide « Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage (Anaes, 2004) » a été appliquée.

MÉTHODE GÉNÉRALE

La méthode de travail utilisée se fonde d'une part sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature, et d'autre part sur l'avis de professionnels de santé concernés par le thème (n = 17).

Suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature sélectionnée par les chargés de projet et le chef de projet, un argumentaire exposant les résultats de cette analyse a été rédigé. Ce document a été discuté lors de 4 réunions (28/06/06 – 27/09/06 – 20/12/06 -19/03/07) par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture (n=34) a été consulté par courrier en février 2006 et ses remarques ont été discutées avec le groupe de travail. La coordination du projet a été assurée par le chef de projet de la HAS.

La structuration de l'argumentaire a été fondée sur les recommandations du guide publié par l'Anaes en 2004 « Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ».

I. SOCIÉTÉS SAVANTES ET ORGANISMES CONSULTÉS

19 sociétés savantes et/ou organismes concernés par le sujet ont été consultés afin qu'ils proposent des experts susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les propositions émanaient des sociétés ou organismes suivants :

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé
- Association des Médecins Inspecteurs de Santé publique
- Association Nationale des sages-femmes Libérales
- Collège des économistes de la santé
- Collège National des Généralistes Enseignants
- Direction Générale de la Santé
- Établissement Français du Sang
- Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
- Institut de Veille Sanitaire
- Organisation Nationale des syndicats de sages-femmes
- Société Française de Biologie Clinique
- Société Française de Dermatologie-Vénérologie
- Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale
- Société Française de Médecine Générale
- Société Française de Microbiologie
- Société Française de Santé Publique
- Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
- Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française
- Syndicat National des Entreprises Gaies
- Syndicat National des Gynécologues et Obstétriciens de France

II. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

Chaque groupe a été constitué de façon à réunir les professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport au thème abordé. Ces professionnels ont été sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés par les sociétés et les organismes consultés.

Le groupe de travail comprenait 17 membres dont 2 dermatologues, 1 infectiologue, 1 gynécologue, 1 médecin généraliste, 4 médecins de santé publique (dont 1 MISP, 1 représentante de l'InVS également chargée de projet pour la partie épidémiologie du rapport, 1 médecin exerçant en CDAG et 1 universitaire), 4 biologistes (dont une

responsable du centre de référence, un biologiste libéral, un biologiste exerçant en laboratoire privé national, un représentant de l'EFS), 3 économistes de la santé (dont 1 chargée de projet sur la partie économique et organisationnelle du rapport), 1 représentant de patient, 1 représentant de l'Afssaps (DEDIM), 1 représentant de l'INPES et 1 représentant de la HAS (chef de projet et chargé de projet sur la partie médicale du rapport).

Le groupe de lecture comprenait 34 membres dont : 5 dermatologues, 3 infectiologues, 4 gynécologues, 4 médecins généralistes, 6 médecins de santé publique (dont 3 MISP, un épidémiologiste, et 2 universitaires), 7 biologistes, 1 représentant de patient, 1 représentant de l'INPES, 1 sage femme, 1 interniste exerçant en CDAG, 1 ingénieur InVS.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		2001-04/2006	M : 16
Étape 1	<i>Syphilis</i> OU <i>Chancre</i> OU <i>Neuropsychiques</i> OU <i>Tabes Dorsalis</i> OU <i>Syphilis, Cardiovascular</i> OU <i>Syphilis, Congenital</i> OU <i>Syphilis, Cutaneous</i> OU <i>Syphilis, Latent</i>		
ET			
Étape 2	<i>Consensus Development Conferences, NIH</i> OU <i>Consensus Development Conference, NIH</i> [Type de publication] OU <i>Consensus Development Conference</i> [Type de publication] OU <i>Practice Guidelines</i> OU <i>Guidelines</i> OU <i>Consensus Development Conferences</i> OU <i>Guideline</i> [Type de publication] OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Recommendation</i> *[Titre] OU <i>Consensus conference</i> [Titre,résumé] OU <i>Consensus statement</i> [Titre,résumé] OU <i>Guideline</i> *[Titre]		
Épidémiologie		2001-04/2006	M : 246
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Epidemiology</i> [qualificatif] OU <i>Prevalence</i> OU <i>Incidence</i>		
Facteurs de risque		2001-04/2006	M : 119
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>Causality</i> OU <i>Precipitating Factors</i> OU <i>Risk Factors</i>		
Tests diagnostics : études comparatives		2001-04/2006	M : 20
Étape 1			
ET			
Étape 5	<i>Indicators and Reagents</i> OU <i>Fluorescent Antibody Technique</i> OU <i>Antibodies, Bacterial/isolation and purification</i> OU <i>Serologic Tests</i> OU <i>Diagnosis, Differential</i> OU <i>Diagnostic Tests, Routine</i>		
OU			
Étape 6	<i>Syphilis, serodiagnosis</i>		
ET			
Étape 7	<i>Comparative studies</i>		
Tests diagnostics : sensibilité, spécificité		2001-04/2006	M : 14
Étape 1			
ET			
Étape 5			
OU			
Étape 6			
ET			
Étape 8	<i>Sensitivity and Specificity</i> OR <i>Predictive Value of Tests</i> OR <i>False Positive Reactions</i> OR <i>False Negative Reactions</i>		

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Syphilis : aspects économiques		1996-04/2006	M : 32
Étape 1			
ET			
Étape 9	<i>economics</i> [qualificatif] OU <i>Cost-Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Control</i> OU <i>Cost of Illness</i> OU <i>Health Care Costs</i>		
Littérature francophone			P :
Étape 10			
ET			
Étape 11			
Nombre d'articles cités			220

M : Medline ; P : Pascal

FICHE DE SYNTHÈSE

Chez qui dépister la syphilis acquise ?

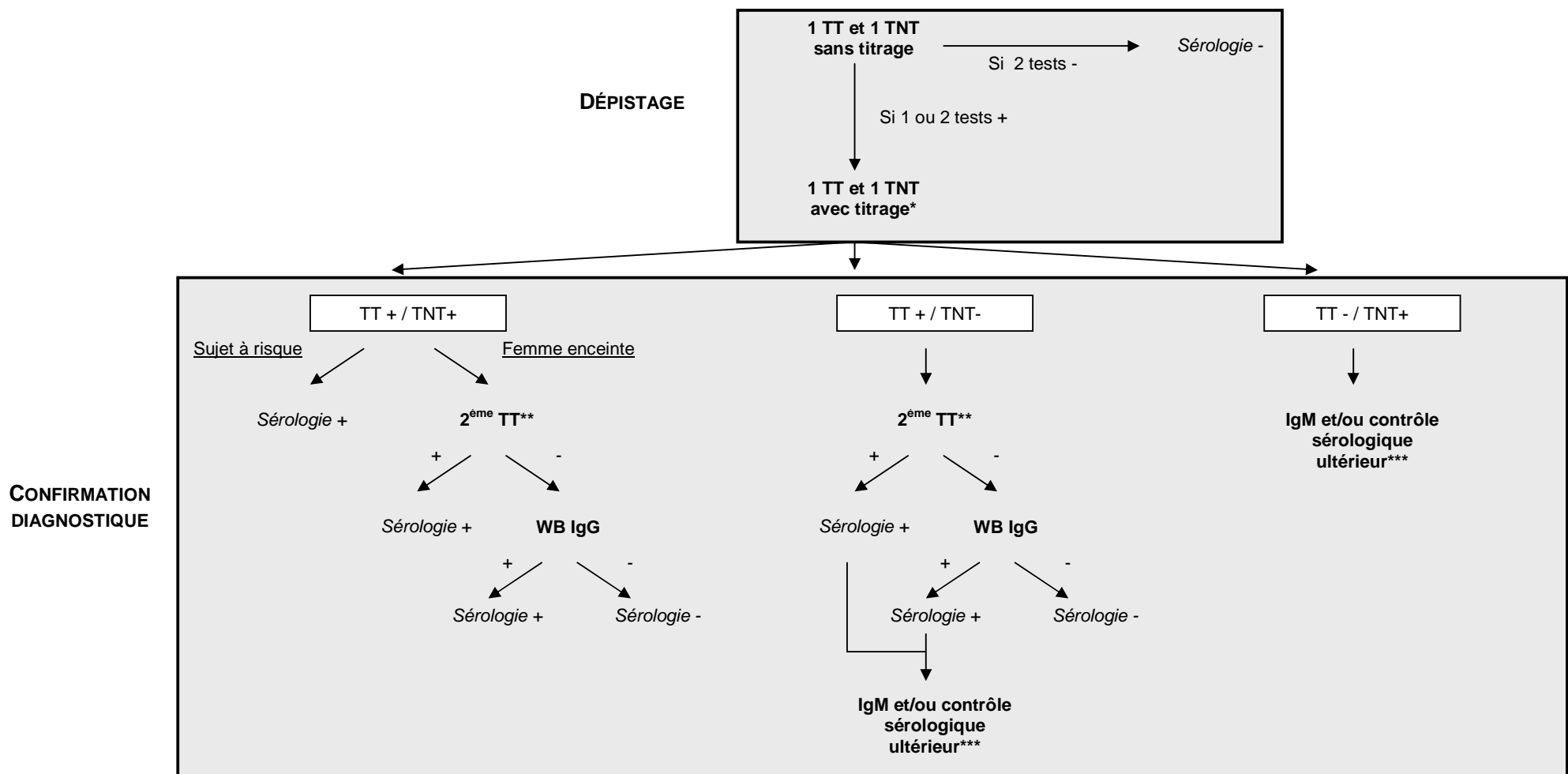
- Proposer le dépistage de la syphilis :
 - aux hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise
 - aux travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés (fellation comprise)
 - aux personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec des travailleurs du sexe
 - lors du diagnostic ou en cas d'antécédent de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH
 - aux personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires par an
 - aux migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud)
 - lors d'une incarcération
 - après un viol
- Adapter le rythme de répétition du dépistage selon les situations à risque (du dépistage unique en cas de prise de risque ponctuelle, au dépistage régulier, au minimum une fois par an, en cas de prise de risque récurrente).

Chez qui dépister la syphilis congénitale ?

- Proposer le dépistage au cours de la grossesse :
 - lors du 1^{er} examen prénatal (au mieux lors du premier trimestre de la grossesse) chez toutes les femmes
 - au 3^{ème} trimestre, si la femme ou son conjoint ont eu des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage, au mieux avant la 28^{ème} semaine de grossesse
 - avant ou après l'accouchement en l'absence de sérologie au cours de la grossesse
- Vérifier la présence d'une sérologie syphilitique dans le dossier obstétrical avant que toute femme ne quitte la maternité
- Proposer le dépistage de la syphilis aux femmes ayant des antécédents d'avortement spontané ou d'enfant mort-nés

Comment dépister la syphilis ?

- Utiliser les tests sérologiques suivants :
 - Tests tréponémiques de dépistage et de confirmation de première ligne :
 - Classiques : TPHA, TPPA, FTA-ABS,
 - ELISA IgG ou IgG/IgM
 - Test tréponémique de confirmation de deuxième ligne : western blot IgG
 - Tests non tréponémiques : VDRL, RPR
- Utiliser la procédure de dépistage et de confirmation diagnostique indiquée au dos



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

TNT : tests non tréponémiques (VDRL, RPR)

WB : western blot

Remarque : les tests se font sur le même sérum sauf dans le cas où il est indiqué

« contrôle sérologique ultérieur »

* pas de titrage du TT si dépistage en ELISA

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

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

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

I. ÉVALUATION DE L'OPPORTUNITÉ DU DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS

I.1. Des caractéristiques cliniques compatibles avec un dépistage

I.1.1. Rappels

La syphilis est une infection systémique bactérienne sexuellement transmissible due à *Treponema pallidum*. L'histoire naturelle de la maladie s'étend sur plusieurs années, et fait se succéder des phases bien distinctes : incubation, phases primaire, secondaire et tertiaire, elles même entrecoupées de phases de latence. Toutes les phases ne sont pas obligatoires : c'est le cas des phases secondaire et tertiaire. Leur durée et leur expression clinique sont très variables d'un individu à l'autre, faisant de la syphilis une maladie difficile à diagnostiquer. On distingue la syphilis précoce (phases primaire, secondaire et syphilis latente de moins d'un an) et la syphilis tardive (syphilis latente de plus d'un an et phase tertiaire). En cas de traitement, le patient peut être à nouveau contaminé et entrer dans un nouveau cycle de la maladie car il n'existe pas d'immunité acquise durable.

La maladie présente des caractéristiques cliniques propres à rendre son dépistage pertinent.

I.1.2. La maladie peut échapper à une attitude diagnostique simple

Pour 4 raisons principales pouvant se combiner :

- La syphilis présente des phases de latence clinique : phase d'incubation, phase de latence entre la phase primaire et la phase secondaire, phase de latence entre la phase secondaire et la phase tertiaire. Le patient peut entrer en latence prolongée dès la fin de la phase primaire en l'absence de phase secondaire.
- Les manifestations cliniques de la phase primaire, obligatoires, peuvent cependant ne pas être visibles en cas de chancre caché (endobuccal, vaginal, endorectal) et d'adénopathies profondes.
- La plupart des manifestations primaires et secondaires sont spontanément régressives et peuvent être négligées par le patient, le contexte vénérien constituant un frein à la consultation. Le patient entre alors dans une phase de latence asymptomatique.
- Enfin, la difficulté diagnostique liée à la fois à l'extrême polymorphisme de la maladie et au manque d'expérience actuel des médecins, rarement confrontés dans les dernières décennies à la maladie, peut faire passer à côté du diagnostic même en cas de consultation spontanée du patient. Ce dernier peut alors entrer en phase de latence du fait de la régression spontanée des symptômes.

I.1.3. Des complications graves sont possibles

En l'absence de traitement, des complications peuvent survenir. Deux situations doivent être distinguées :

- Pour l'individu porteur de la maladie, la syphilis peut se compliquer de manifestations viscérales graves de la phase secondaire, notamment neuro-méningées (atteinte médullaire, atteinte des nerfs crâniens) et oculaires ; ces manifestations toucheraient un à quelques pourcents des patients non traités. Des complications graves peuvent également survenir en phase tertiaire (manifestations neurologiques et cardiovasculaires). La fréquence et la gravité de ces manifestations sont impossibles à évaluer du fait que les données disponibles correspondent à des séries de cas antérieures à l'avènement des antibiotiques. Ces données ne sont pas

transposables à l'époque actuelle car la prise intercurrente d'antibiotiques pour d'autres motifs diminue très probablement la fréquence et la gravité des complications. Si ces complications sont actuellement exceptionnelles, leur délai de survenue, 10 à 30 ans après la contamination, ne permet pas de présager des conséquences à long terme de l'augmentation récente du nombre de cas. Avant l'avènement des antibiotiques, environ 1/3 des syphilis non traitées évoluaient vers des complications cardiovasculaires ou neurologiques graves.

- Lorsque la maladie survient chez la femme enceinte, les complications pour le fœtus et l'enfant à naître sont fréquentes et extrêmement sévères. Le risque de transmission est d'environ 70% en cas de syphilis précoce et de 10% en cas de syphilis tardive. Le risque de complications liées à l'infection fœtale est surtout important après 16 à 20 semaines d'aménorrhée. En l'absence de traitement, la mortalité fœtale et périnatale est de l'ordre de 40%. Chez les enfants survivants, le risque de séquelles sensorielles, malformatives et de retard mental est élevé (40% de l'ensemble des cas).

I.1.4. La maladie est contagieuse et peut participer à la transmission du VIH

La transmission se fait essentiellement par contact sexuel avec des lésions muqueuses ou cutanées excoriées. Tous les types de rapports sexuels non protégés sont contaminants, notamment les rapports bucco-génitaux. La période de contagiosité correspond à la première année (voire aux deux premières années) d'évolution de la maladie, du fait de la présence possible de lésions primaires et de lésions secondaires. Le seul taux de contagion disponible est celui par partenaire : il est de 50 à 75% en phases précoces.

La syphilis étant contagieuse, le dépistage est susceptible de présenter un intérêt collectif *via* le contrôle de l'épidémie. En effet, le dépistage et le traitement de patients atteints de syphilis à des phases de contagiosité, évitent la survenue de nouveaux cas chez les partenaires sexuels de ces patients et protègent ainsi cette population des deux risques cités au chapitre précédent (complications de la syphilis acquise, syphilis congénitale). Cependant, cet effet collectif de contrôle de l'épidémie ne vaut que pour le dépistage des syphilis précoces (contagieuses). Un effet inverse sur l'épidémie est produit pour le dépistage des syphilis tardives non contagieuses, puisque dans ce cas les patients traités alors qu'ils ne sont plus contagieux, peuvent de nouveau contracter la maladie et la transmettre. L'effet global attendu du dépistage, bien qu'il ne soit pas démontrable du fait de l'absence de modèle satisfaisant, est un effet de contrôle de l'épidémie.

De plus, en cas de présence de lésions génitales, la syphilis augmente le risque de transmission du VIH, à la fois pour ce qui est du risque réceptif (facteur 3 à 13), et probablement également pour ce qui est du risque transmissif. Le risque est démontré à l'échelle individuelle mais l'effet de l'épidémie de syphilis actuelle, notamment aux États Unis, sur l'épidémie de VIH n'est pas démontré. Il est cependant probable que le dépistage de la syphilis, par son effet de contrôle de l'épidémie de syphilis, puisse diminuer ces situations à risque de transmission du VIH.

I.2. La maladie est accessible à un traitement efficace

La maladie est accessible, jusqu'en phase latente, à des traitements simples, efficaces et correctement tolérés.

En 2007, le principal traitement reste la pénicilline G, utilisée sous une forme retard en injection par voie intramusculaire (Extencilline®). Des alternatives thérapeutiques et des possibilités de désensibilisation existent en cas d'allergie. L'efficacité du traitement est très élevée même si des cas de rechute, non quantifiables et difficiles à distinguer d'une recontamination, sont possibles et justifient un suivi sérologique prolongé. Les recommandations récentes concernant le traitement et le suivi de la syphilis, émanant de différents organismes français et internationaux, sont consultables dans l'argumentaire de ce rapport.

Quelle que soit la modalité thérapeutique choisie, le coût du traitement est très faible (3,15€ pour l'Extencilline®) eu égard à son efficacité.

Les effets secondaires sont représentés par i) la réaction de Jarish-Herxheimer, le plus souvent bénigne, même si un risque, non quantifiable, de complications existe, principalement pour le fœtus, les jeunes enfants et le sujet âgé, risque dont la prévention par l'utilisation de paracétamol et de corticoïdes est possible mais non démontrée, ii) l'allergie à la pénicilline, iii) la douleur, parfois importante, au point d'injection en cas de traitement par Extencilline®. La réaction à la procaine n'est pas envisagée ici car la procaine-pénicilline n'est pas utilisée en France. Il en est de même des complications des tétracyclines au cours de la grossesse car ces dernières ne devraient pas être utilisées dans cette circonstance.

1.3. Il existe une augmentation récente du nombre de cas de syphilis

Il existe depuis 1999-2000 une augmentation importante du nombre de cas de syphilis posant la question de l'optimisation de la prise en charge collective de la maladie et notamment de son dépistage.

— Évolution du nombre de cas

Dans les années 1980-90, la syphilis était devenue une maladie rarissime en France. A partir de 1999-2000, le nombre de cas a augmenté. Cette augmentation a débuté en région parisienne où elle s'est poursuivie jusqu'en 2002 (multiplication par 10 du nombre de cas). Une stabilisation, voire une légère diminution du nombre de cas, a ensuite été observée en 2003-2004. En régions, l'augmentation du nombre de cas a été mesurée à partir de 2001 et s'est poursuivie jusqu'en 2004 (multiplication par 7). L'évolution plus récente est mal connue, les premières données disponibles à l'InVS pour 2005-2006, et méritant d'être consolidées, ne semblant pas confirmer la diminution initiée en 2004 à Paris.

Le nombre de cas survenus en France en 2004 est estimé entre 2600 et 5200 selon les hypothèses.

— Groupes à risque

Les seuls facteurs de risque démontrés comme étant associés à la survenue de la maladie en France sont l'orientation sexuelle (hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes ou HSH) et le statut VIH+.

En effet, une forte proportion des cas concerne des HSH (83% dans le réseau de surveillance) séropositifs pour le VIH (plus de la moitié des HSH concernés) et ayant des comportements sexuels à haut risque (nombre élevé de partenaires, partenaires anonymes, absence de protection des pénétrations anales). La fellation non protégée serait à l'origine de la contamination dans la moitié des cas, la protection de la fellation étant une pratique très rare (3% des HSH). Ces caractéristiques sont retrouvées dans d'autres pays européens et aux USA ainsi que la fréquentation de lieux de rencontre et la consommation de substances excitantes, favorisant les comportements à risque. Des enquêtes déclaratives menées en France entre 2002 et 2005 indiquent une fréquence de la maladie de 2 à 4% au sein des HSH.

En France, dans le réseau de surveillance, les cas de syphilis survenant chez des sujets hétérosexuels ne concernent que 17% des patients. Ce pourcentage est stable sur 2000-2004. Il s'agit très majoritairement d'une population d'hommes (77%) au sein de laquelle des comportements à risque sont également fréquents (nombre élevé de partenaires, absence de protection des rapports) et le taux de séropositivité vis-à-vis du VIH élevé (12%). A l'exception de la Finlande qui a connu en 1995 une épidémie de syphilis chez des patients hétérosexuels en lien avec la prostitution issue des pays de l'Est, les épidémies européennes ont concerné principalement des HSH. Cependant, dans certains pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne, la proportion d'hétérosexuels concernés est plus élevée qu'en France (20-30%). Il s'agit également dans ces pays, d'hommes multipartenaires. La fréquence de la maladie au sein d'une population hétérosexuelle consultant en CDAG en 2002 était de 0,3%.

Les données spécifiques concernant certaines populations à risque potentiel telles que les travailleurs du sexe, les personnes incarcérées, les sans domicile fixe, les toxicomanes, les migrants et les femmes pratiquant une IVG font défaut en France.

— *Syphilis congénitale*

La syphilis congénitale n'a pas disparu en Europe de l'Ouest où des cas sont régulièrement diagnostiqués (Royaume-Uni, France, Allemagne, Finlande) et augmente de façon importante en Europe de l'Est depuis 1990, parallèlement au nombre de syphilis chez les femmes dans ces pays. Les données de surveillance actuelles ne permettent pas de préciser sa fréquence en France. Selon les données de la base PMSI, environ 15 à 18 cas par an ont été codés « syphilis congénitale » entre 1997 et 2004. Il est cependant impossible de certifier qu'ils correspondent à des vrais cas car le diagnostic de syphilis congénitale est particulièrement complexe. Le chiffre peut également ne pas prendre en compte des fausses couches spontanées ou des enfants mort-nés du fait de la maladie.

L'analyse des causes d'échec du dépistage des cas de syphilis congénitale aux États Unis indique que la cause principale réside dans l'absence de visite prénatale et renvoie donc à la problématique de l'accès au suivi prénatal. Chez les femmes bénéficiant d'un suivi, les causes identifiées regroupent : l'absence de dépistage au premier trimestre malgré le suivi, la contamination tardive après la réalisation du test de dépistage ou la recontamination après traitement, l'absence de traitement ou l'échec du traitement notamment lié à l'utilisation de macrolides ou de traitements débutés trop tardivement par rapport à l'accouchement.

I.4. Des tests de dépistage et de diagnostic sont disponibles

I.4.1. Rappel sur le diagnostic de la syphilis

Le diagnostic de certitude de syphilis n'est possible qu'en cas de chancre pénien, lorsque le tréponème est visualisé à l'examen au microscope à fond noir.

En l'absence de signe clinique, le diagnostic repose sur les résultats de la sérologie, confrontés aux données de l'interrogatoire (notion de contagion, de signes cliniques apparents, de traitement antérieur, de résultats sérologiques antérieurs, de fausses couches spontanées...). Du fait des limites de performance des tests sérologiques et du manque de fiabilité de l'interrogatoire concernant des faits parfois anciens, le diagnostic de syphilis reste donc un diagnostic présomptif, plus ou moins fiable selon les situations.

Un traitement probabiliste est rendu possible par l'existence de traitements simples, peu coûteux et correctement tolérés. Dans le doute, la décision de retenir le diagnostic et de traiter fait alors intervenir la gravité potentielle de la situation (extrême gravité en cas de syphilis congénitale, moindre gravité en cas de syphilis acquise), l'acceptation par le patient de la douleur liée à l'injection d'Extencilline® et du risque d'anaphylaxie, ainsi que l'appréciation des inconvénients liés à la nécessité de dépister les partenaires.

En l'absence de test diagnostique de certitude, l'optimisation de la stratégie sérologique constitue donc un élément important du dépistage.

I.4.2. Les tests sérologiques disponibles

— *Rappel*

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

Les tests tréponémiques sont plus spécifiques car ils utilisent des antigènes tréponémiques. Ils ont pour caractéristique de rester le plus souvent positifs après traitement et ne permettent donc pas de distinguer une syphilis active d'une cicatrice sérologique. Ils comportent les tests classiques utilisant des techniques d'agglutination (TPHA, TPPA) ou de fluorescence (FTA) et des tests

immuno-enzymatiques, plus récents, appelés EIA (ELISA IgG ou mixtes IgG/IgM, tests de diagnostic rapide) ainsi que le western-blot. Certains permettent de rechercher spécifiquement des IgM (FTA, ELISA, western-blot).

Les tests non tréponémiques sont moins spécifiques car ils utilisent des antigènes cardiolipidiques. Ils ont pour caractéristique de se négativer le plus souvent après traitement et ne sont donc positifs que pour les syphilis actives. Ils peuvent parfois se négativer en l'absence de traitement dans les syphilis tardives. Ils sont au nombre de deux : VDRL et RPR.

Les tests tréponémiques classiques et les tests non tréponémiques peuvent être qualitatifs (réalisés sans dilution successive du sérum) ou quantitatifs (réalisés sur plusieurs dilutions du sérum jusqu'à identifier le plus faible titre positivisant la sérologie). Les EIA et le western-blot ne permettent pas de titration. Le principal intérêt de la titration est de pouvoir suivre l'efficacité du traitement sur le titre du test non tréponémique. Au moment du diagnostic, en cas de doute, des titres élevés sont plus évocateurs d'une syphilis évolutive mais un titre faible ne permet pas d'éliminer le diagnostic de syphilis. Enfin, les titres des tests non tréponémiques sont souvent plus élevés au cours de la syphilis précoce mais ne peuvent être utilisés pour distinguer formellement une syphilis latente précoce d'une syphilis latente tardive.

— *Caractéristiques des tests*

Les caractéristiques détaillées des différents tests sont décrites dans l'argumentaire, ainsi que les interprétations possibles des différents profils sérologiques. Ne sont rapportées dans cette synthèse que les caractéristiques utiles à la réflexion sur la stratégie de dépistage.

Les tests tréponémiques classiques et les tests non tréponémiques se positivent 1 à 4 semaines après le chancre, dans un ordre variable selon les patients. Les ELISA sont, en moyenne, légèrement plus précoces que les tests classiques pris séparément. Ils permettent un diagnostic aussi précoce que la combinaison d'un test tréponémique classique et d'un test non tréponémique. Leur sensibilité et leur spécificité sont comparables à celles des autres tests tréponémiques.

Les ELISA présentent des avantages pratiques liés à l'automatisation de la technique : minimisation du risque d'erreur de manipulation et de transcription des résultats, notamment dans le cadre du traitement d'échantillons anonymisés. De plus ils permettent une lecture objective des résultats. Les conséquences sur la performance du dépistage ne sont cependant pas démontrées, aucune étude n'ayant été réalisée en situation réelle de dépistage.

Les tests de diagnostic rapide font preuve d'une grande variabilité de performance d'un test à un autre. Ils ne présentent pas les avantages liés à l'automatisation des ELISA.

Le western-blot du fait de la présence de données suggérant une sensibilité et une spécificité très élevées apparaît comme le meilleur test devant être réservé à la confirmation du fait de son prix élevé.

Les différences entre les tests tréponémiques classiques (TPHA, TPPA, FTA) sont minimes. Le FTA-ABS est légèrement plus précoce en phase primaire et peut donc être intéressant, dans les laboratoires disposant d'un microscope à fluorescence, si une syphilis récente est suspectée. Dans les autres situations, il n'a pas d'avantage sur le TPHA ou le TPPA. Le TPPA, de par sa technique, est moins susceptible de poser des problèmes de variabilité de lots que le TPHA et n'est pas soumis aux réactions hétérophiles sans que les conséquences de ces caractéristiques en terme de performance des tests soient démontrées.

Pour certains, la recherche d'IgM peut être utile au diagnostic de syphilis précoce (avant que la sérologie IgG ne se positive ou en cas de sérologie dissociée). Du fait de leur manque de sensibilité, les tests sérologiques recherchant les IgM ne doivent être pris en compte que lorsque leur résultat est positif. Les données de littérature disponibles ne permettent pas de conclure quant à la supériorité d'un test sur un autre, même si certaines données, méritant d'être confirmées, suggèrent une sensibilité légèrement supérieure pour les ELISA et le WB. Cependant, pour certains, la recherche d'IgM n'a pas sa place dans la stratégie sérologique eu égard à son manque de sensibilité et à la possibilité de contrôler la sérologie IgG 2 à 4 semaines plus tard.

I.4.3. Les stratégies sérologiques existantes

Plusieurs stratégies d'utilisation des tests sont possibles et sont utilisées dans le monde.

En France, selon la nomenclature actuelle, le dépistage repose sur la réalisation concomitante d'un test tréponémique qualitatif (TPHA, FTA ou EIA) et d'un test non tréponémique qualitatif (VDRL). En confirmation, c'est à dire en cas de positivité d'au moins un des deux tests de dépistage, un titrage doit être pratiqué sur les deux tests. D'autres tests de confirmation sont prévus sans précision quant à leurs indications : western-blot IgG, recherche d'IgM et western-blot IgM comme test de confirmation des IgM.

Aux États Unis, la stratégie préconisée par les CDC consiste à utiliser un test non tréponémique (RPR) en dépistage et à confirmer le diagnostic par un test tréponémique. Cependant, les CDC tenant compte de l'utilisation effective des ELISA en dépistage dans de nombreux laboratoires, proposent dans ce cas une stratégie consistant à confirmer le diagnostic par la réalisation d'un test non tréponémique quantitatif (RPR) et en cas de discordance à réaliser un second test tréponémique.

Au Royaume-Uni, la stratégie consiste à utiliser un test tréponémique (ELISA ou TPPA) pour le dépistage, à confirmer le diagnostic avec un test tréponémique différent de celui utilisé en dépistage (TPPA ou ELISA) et à réaliser en dernier le test non tréponémique (RPR) ; le western-blot ou le FTA sont préconisés en cas de discordance entre les deux premiers tests tréponémiques.

I.4.4. Analyse des stratégies existantes

— Rationnel à l'utilisation de plusieurs tests

Il existe trois motifs à la réalisation de plusieurs tests chez un même patient :

- Diagnostic positif de syphilis active : la réalisation d'au moins un test de chaque type est nécessaire pour porter le diagnostic de syphilis active et pour initier le traitement (le test tréponémique pour porter le diagnostic de syphilis, le test non tréponémique pour porter le diagnostic de maladie active).
- Sensibilité du dépistage : dans certaines situations justifiant un traitement, les résultats des tests tréponémiques et non tréponémiques peuvent être dissociés. La réalisation d'un test de chaque type permet alors un gain de sensibilité. Il s'agit principalement des syphilis débutantes, en phase de séroconversion, lorsqu'un test s'est positivé et que l'autre n'est pas encore positif, et des syphilis tardives lorsque le test non tréponémique s'est négativé.
- Spécificité de la confirmation diagnostique : la réalisation de plusieurs tests est nécessaire à l'obtention d'une valeur prédictive positive évitant une proportion trop élevée de faux positifs en population à basse prévalence.

Selon l'ordre de réalisation, un même test peut servir au dépistage ou au diagnostic.

— Techniques manuelles vs techniques automatisées

Les avantages pratiques des ELISA qui sont automatisables, par rapport aux tests tréponémiques classiques qui relèvent de techniques manuelles, ont été décrits ci-dessus. En France, le dépistage est principalement réalisé à l'aide de techniques manuelles (TPHA et VDRL) du fait de la faible utilisation des ELISA. Cependant, la procédure prévoit la réalisation de deux tests de dépistage et comporte de ce fait un premier contrôle interne. La titration des deux tests, en cas de positivité d'un seul test de dépistage représente un second contrôle interne puisqu'un problème technique sur un test qualitatif peut alors être identifié lors de la titration. Cet argument plaide en faveur du maintien des deux tests en dépistage et de la titration des deux tests en confirmation (la titration du test non tréponémique étant par ailleurs justifiée par son intérêt dans le suivi du traitement).

— *Efficacité des différentes stratégies*

En terme de sensibilité du dépistage, deux stratégies de dépistage permettent de couvrir l'ensemble des phases de la maladie de façon satisfaisante : la stratégie combinant d'emblée un test tréponémique et un test non tréponémique et la stratégie utilisant un ELISA IgG ou mixte. Une stratégie de dépistage utilisant un test non tréponémique seul manque de sensibilité en phases primaire et latente tardive et expose à des erreurs techniques en fondant le dépistage sur un test manuel unique. Une stratégie utilisant un test tréponémique classique seul manque de sensibilité en phase primaire et expose à des erreurs techniques en fondant le dépistage sur un test manuel unique. La sensibilité des différentes stratégies ne fait l'objet d'aucune donnée chiffrée dans la littérature analysée.

En terme de spécificité du diagnostic, toutes les stratégies prévoient l'utilisation séquentielle de plusieurs tests afin de diminuer la proportion de faux positifs en population à basse prévalence. Aucune donnée chiffrée des valeurs prédictives positives des différentes stratégies, n'est disponible dans la littérature analysée. En se fondant sur les résultats d'une modélisation permettant une approximation des valeurs prédictives des différentes stratégies, il apparaît :

- qu'en dépistage, chez la femme enceinte n'ayant aucun facteur de risque et aucun antécédent de syphilis (population à très basse prévalence) : afin d'éviter les faux positifs du dépistage, un test tréponémique de dépistage positif doit être contrôlé sur le même sérum, quel que soit le résultat du test non tréponémique, par la réalisation d'un deuxième test tréponémique utilisant une technique différente. En cas de discordance, un troisième test tréponémique utilisant une troisième technique doit être réalisé sur le même sérum. La positivité d'un des deux tests de confirmation suffit à traiter ;
- qu'en dépistage de sujets à risque (population à basse prévalence) : la vérification selon la même procédure, d'un test tréponémique de dépistage positif, ne doit être réalisée que si le test non tréponémique est négatif ;
- que quelle que soit la situation de dépistage (femme enceinte ou sujets à risque) :
 - o Un dépistage positif uniquement sur le test tréponémique, après confirmation selon la procédure ci-dessus, peut faire pratiquer, en cas de suspicion de syphilis précoce, un dosage des IgM sur le même sérum et un contrôle sérologique sur un nouveau sérum prélevé 2 à 4 semaines plus tard.
 - o un dépistage positif uniquement sur le test non tréponémique, ne requiert pas de test tréponémique complémentaire mais peut faire pratiquer, en cas de suspicion de syphilis précoce, un dosage des IgM sur le même sérum et un contrôle sérologique sur un nouveau sérum prélevé 2 à 4 semaines plus tard.

— *Efficiences des différentes stratégies de dépistage*

Dans la nomenclature actuelle, le dépistage est coté B20 et la somme du dépistage et du titrage est cotée B40. Les ELISA peuvent être utilisés en dépistage au même titre que les autres tests tréponémiques. La technique de l'ELISA étant automatisable, le coût de revient dépend du nombre de prélèvements traités et est donc variable d'un laboratoire à un autre. Il apparaît cependant que la nomenclature actuelle est peu favorable à leur utilisation.

En l'absence de supériorité de performance démontrée des ELISA en dépistage, sur la combinaison d'un test tréponémique classique et d'un test non tréponémique, il n'est pas justifié d'augmenter, pour le payeur, le coût du dépistage dans le but de favoriser l'utilisation des ELISA. En revanche, à coût identique, il doit être laissé aux laboratoires la possibilité de les utiliser.

— *Cas des tréponématoses endémiques*

Les tréponématoses endémiques n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique dans le cadre de ce travail d'évaluation. La conduite à tenir, chez un patient asymptomatique présentant une sérologie positive et originaire d'un pays d'endémie relève de la prise en charge individuelle et dépasse le champ de ce rapport. Cette question se pose avec une fréquence très variable selon

les populations prises en charge. Il est simplement rappelé ici, qu'aucun test sérologique ne permet de différencier une tréponématose endémique d'une tréponématose vénérienne. La conduite habituelle, à titre de précaution, en l'absence de preuve satisfaisante d'un traitement antérieur adapté à la syphilis, consiste à proposer un traitement efficace contre la syphilis et à assurer au mieux la traçabilité de ce traitement afin d'éviter la répétition des traitements présomptifs lors des prises en charges ultérieures par d'autres professionnels de santé.

— *Conclusion*

L'utilisation de procédures de confirmation diagnostique adaptées, permet un dépistage et une confirmation diagnostique ayant une valeur prédictive compatible avec le dépistage de la syphilis en population à risque et chez la femme enceinte.

I.5. Opportunité de dépister la syphilis

I.5.1. Syphilis acquise

L'appréciation de l'opportunité du dépistage de la syphilis acquise ne peut reposer que sur l'évaluation semi-quantitative de la balance bénéfique/risque. En effet, il n'existe pas de preuve directe de l'efficacité du dépistage sur des critères de morbi-mortalité et une modélisation n'est pas réalisable eu égard à la complexité de la maladie et au manque de données épidémiologiques nécessaires. Enfin les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de calculer le coût par complication évitée.

— *Avantages*

L'intérêt individuel du dépistage consiste à éviter, chez les sujets asymptomatiques (ayant des lésions cachées ou en phase de latence), les complications liées à l'évolution naturelle de la maladie en phase secondaire et tertiaire. Des tests sérologiques sensibles permettent de dépister et de diagnostiquer ces cas. Des traitements efficaces sont disponibles.

Le dépistage comporte également un intérêt collectif dans la mesure où le contrôle de l'épidémie permet d'éviter la survenue de nouveaux cas, mais également de cas de syphilis congénitale et possiblement de cas de contamination par le VIH.

— *Inconvénients*

Les inconvénients du dépistage sont représentés par :

- Son coût : le coût actuel des tests sérologiques de dépistage est de 5,40 € (B20) par personne. En terme d'organisation, le coût marginal lié au dépistage reste cependant limité car les structures dédiées (CIDDIST) existent déjà et un dépistage opportuniste à l'occasion d'un contact avec le système de soin peut être réalisé.
- Les faux-positifs : la modélisation de la stratégie sérologique, avec les multiples limites méthodologiques qu'elle comporte, indique cependant qu'une VPP acceptable peut être obtenue grâce à la combinaison de plusieurs tests sérologiques.
- Les conséquences psychologiques, pour les sujets diagnostiqués et les sujets contacts (caractère stigmatisant de la maladie) et les conséquences sur leurs relations (suspicion d'infidélité, ruptures, divorces, violences conjugales, suicides), non quantifiables mais à prendre en considération.
- Les inconvénients de la prise en charge aussi bien chez les vrais cas que chez les faux positifs : allergie à la pénicilline, réaction de Jarish-Herxheimer (uniquement chez les vrais cas).

— *Synthèse*

De manière consensuelle dans les pays occidentaux, cette balance est considérée comme favorable en population à risque et comme défavorable en population générale du fait de la très

faible prévalence de la maladie (de l'ordre de 1 à quelques pourcents en population à risque contre 1 à quelques cas pour 100.000 en population générale).

A titre illustratif, des études américaines réalisées dans les années 1970 indiquaient un coût par cas dépisté de 60.000\$ à 240.000\$ en cas de dépistage pré-nuptial. A titre indicatif également, en ne tenant compte que de l'effet immédiat et individuel du dépistage (*i.e.* en négligeant l'effet sur l'épidémie et le taux de recontamination), en ne tenant pas compte du type de complications évitées, en négligeant le coût des tests de confirmation et celui lié aux limites de performance des tests, pour un coût de dépistage de 5,40 €, dans une population à risque où la prévalence serait de 1%, le coût par cas dépisté serait de 540 €, alors qu'en population générale avec une hypothèse de prévalence de 5 pour 100.000, le coût par cas dépisté serait de 108.000 €.

Les seules populations à risque démontré statistiquement sont la population des HSH et la population VIH+. D'autres populations à risque peuvent être retenues sur avis des experts du groupe de travail et de lecture (cf. chapitre propositions).

1.5.2. Syphilis congénitale

Bien que concernant une population à bas risque, le dépistage universel de la syphilis congénitale est considéré comme opportun dans l'ensemble des pays occidentaux. Les arguments en faveur du dépistage chez toutes les femmes enceintes sont :

- une gravité extrême (mortalité, séquelles) et évitable des cas de syphilis congénitale ;
- le contexte épidémiologique actuel et le risque qu'il comporte de transfert de l'épidémie de la population d'hommes ayant des rapports avec les hommes, vers la population hétérosexuelle ;
- des études médico-économiques anciennes suggérant un bénéfice économique net (coûts évités - coût du dépistage) positif. Les coûts évités sont ceux de la prise en charge médico-sociale sur toute la vie, des enfants atteints de syphilis congénitale et survivants à la maladie.

De plus, une approche ciblée sur un groupe de femmes à risque, se heurte au manque de données pour définir ce groupe et au risque d'oubli de réalisation du dépistage par les professionnels. Des données britanniques suggèrent que si ce ciblage améliore le rapport coût-efficacité, c'est à dire le coût médical par cas dépisté, pour autant la prise en compte du coût social et économique des cas non diagnostiqués rend le bénéfice économique net du dépistage ciblé incertain.

Comme pour tout dépistage en population à basse prévalence, le risque de générer une proportion importante de faux-positifs est élevé. Ceci justifie une procédure de confirmation des cas permettant d'obtenir une VPP acceptable. Ceci est le cas lorsque le test tréponémique positif en dépistage est confirmé par un deuxième test tréponémique (ou par un troisième en cas de discordance entre le premier et le deuxième).

La majorité des cas d'infections fœtales survenant après 4 mois de grossesse, un dépistage lors de la première visite prénatale est approprié pour dépister les cas de syphilis antérieurs à la grossesse ou contractés lors du premier trimestre. Cependant, certaines femmes peuvent échapper à ce dépistage : il s'agit des femmes échappant à tout suivi obstétrical et des femmes à risque pour lesquelles une contamination ou une recontamination après la première visite est possible. C'est pourquoi deux mesures complémentaires peuvent s'associer au dépistage de la première visite :

- la vérification lors de l'accouchement pour toute femme, de la présence dans le dossier obstétrical d'une sérologie syphilitique négative et sa réalisation autour de l'accouchement si nécessaire.
- la répétition du dépistage au cours de la grossesse, comme cela était préconisé dans le dernier avis du CSHPF de 2001. Un second dépistage, au troisième trimestre, et suffisamment précoce pour permettre un traitement complet de 30 jours avant l'accouchement, c'est à dire à 28 semaines de grossesse selon les CDC, peut ainsi être proposé.

I.6. Avis de la Haute Autorité de santé

I.6.1. Dépistage de la syphilis acquise

Le dépistage de la syphilis est recommandé chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise (recommandation fondée sur des données épidémiologiques françaises).

Par prudence quant au risque d'expansion de l'épidémie et sur avis d'experts, en l'absence de donnée épidémiologique validée, un dépistage peut également être proposé :

- chez les travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés (fellation comprise) ;
- chez les personnes fréquentant les travailleurs du sexe et ayant des rapports non protégés (fellation comprise) ;
- lors du diagnostic ou en cas d'antécédent d'IST à type de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH (existence de données épidémiologiques françaises pour cette dernière population) ;
- chez les personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires par an ;
- chez les migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud) ;
- lors d'une incarcération ;
- après un viol.

Les données de surveillance et les résultats des enquêtes épidémiologiques à venir pourront amener à modifier ces recommandations si nécessaire.

Le rythme de répétition du dépistage doit être adaptée selon les cas en fonction des situations à risque (du dépistage unique en cas de prise de risque ponctuelle, au dépistage régulier, au minimum une fois par an, en cas de prise de risque récurrente).

Rappel : depuis 1992, le dépistage de la syphilis n'est pas obligatoire lors de la consultation prénuptiale.

I.6.2. Dépistage de la syphilis congénitale

Le dépistage universel de la syphilis lors du 1^{er} examen prénatal, pratiqué idéalement lors du premier trimestre de la grossesse doit être maintenu.

Il doit être renforcé chez les femmes à risque par la réalisation d'un deuxième test au 3^{ème} trimestre, idéalement avant la 28^{ème} semaine de grossesse.

En l'état des connaissances, la définition de la population des femmes à risque ne peut relever que de l'avis d'experts. En théorie, les femmes concernées sont celles ayant des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage, ou celles dont le conjoint est dans cette situation. En pratique, c'est au médecin, en fonction des données d'interrogatoire qu'il peut recueillir, de proposer le dépistage lorsqu'il a un doute sur une telle situation, en particulier si la femme ou son conjoint appartiennent aux groupes à risque de syphilis acquise.

Il est recommandé de réaliser une sérologie syphilitique avant ou après l'accouchement si cette dernière n'a pas été réalisée au cours de la grossesse et de toujours s'assurer de la présence d'une sérologie syphilitique dans le dossier obstétrical avant que la femme ne quitte la maternité.

Enfin, conformément aux recommandations de l'OMS de 2005, le dépistage doit être proposé aux femmes ayant des antécédents d'avortement spontané ou d'enfant mort-nés.

I.6.3. Stratégie d'utilisation des tests sérologiques

— Modalité d'utilisation des tests

Le dépistage de la syphilis doit reposer sur la réalisation d'un test tréponémique qualitatif (TPHA, TPPA, FTA abs, ELISA IgG ou mixte IgG/IgM) et d'un test non tréponémique qualitatif (VDRL,

RPR). En cas de positivité d'un ou des deux tests de dépistage, une titration des deux tests doit être pratiquée, sauf si le test tréponémique utilisé en dépistage est un ELISA (dans ce cas la titration ne porte que sur le test non tréponémique).

En dépistage, chez la femme enceinte n'ayant aucun facteur de risque et aucun antécédent de syphilis, un test tréponémique de dépistage positif (TPHA, TPPA, FTA abs, ELISA IgG ou mixte IgG/IgM) doit être contrôlé sur le même sérum, quel que soit le résultat du test non tréponémique, par la réalisation d'un deuxième test tréponémique (ELISA IgG ou mixte si le dépistage a été réalisé en TPPA, TPHA ou FTA Abs ; TPPA, TPHA ou FTA Abs si le dépistage a été réalisé en ELISA). En cas de discordance, un western-blot IgG doit être réalisé sur le même sérum. La positivité d'un des deux tests de confirmation suffit à traiter.

En dépistage de sujets à risque, la confirmation selon la même procédure, d'un test tréponémique de dépistage positif, ne doit être réalisée que si le test non tréponémique est négatif.

Quelle que soit la situation de dépistage (femme enceinte ou sujets à risque) :

- Un dépistage positif uniquement sur le test tréponémique, après confirmation selon la procédure ci-dessus, peut faire pratiquer, en cas de suspicion de syphilis précoce, un dosage des IgM sur le même sérum et un contrôle sérologique sur un nouveau sérum prélevé 2 à 4 semaines plus tard.
- un dépistage positif uniquement sur le test non tréponémique, ne requiert pas de test tréponémique complémentaire mais peut faire pratiquer, en cas de suspicion de syphilis précoce, un dosage des IgM sur le même sérum et un contrôle sérologique sur un nouveau sérum prélevé 2 à 4 semaines plus tard.

Sur un plan pratique, afin que le biologiste puisse déterminer les circonstances de prescription de la sérologie (dépistage de sujets à risque, dépistage chez la femme enceinte), il est souhaitable :

- de favoriser la communication entre le prescripteur et le biologiste ;
- que le prescripteur indique sur l'ordonnance lorsque le dépistage est réalisé dans le cadre d'un suivi de grossesse ;
- qu'en l'absence d'information, la procédure de vérification propre au dépistage des femmes enceintes soit appliquée par défaut à l'ensemble des femmes.

En l'absence de contrôle possible des tests avant leur mise sur le marché, l'utilisation des tests de diagnostic rapide n'est pas recommandée du fait de la variabilité de leur niveau de performance. Une distinction claire entre ELISA et tests de diagnostic rapide est donc nécessaire au sein des EIA.

Des études complémentaires sont souhaitables afin de comparer le TPHA et le TPPA.

Les modalités de recherche des IgM ne peuvent être précisées en l'état des connaissances. Cette recherche devrait cependant être limitée aux cas de suspicion de syphilis précoce.

II. ÉVALUATION DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS

L'analyse de la littérature ne permet pas d'évaluer l'efficacité des mesures organisationnelles visant à améliorer le dépistage de la syphilis. Cependant, sur avis d'expert et par comparaison avec les organisations mises en place dans d'autres pays, un cadre d'organisation et des principes généraux sont proposés ci-dessous.

II.1. Surveillance épidémiologique

— Principes

L'existence de données épidémiologiques valides et actualisées permettant de caractériser les populations cibles et de suivre les effets des mesures mises en place, constitue la pierre angulaire de l'organisation du dépistage, comme de la politique de prévention primaire. Ces données

peuvent provenir d'une surveillance épidémiologique continue et de la réalisation d'enquêtes *ad hoc*.

— *Le système de surveillance français*

En France, la syphilis n'est plus à déclaration obligatoire depuis 2000, contrairement aux autres pays européens (à l'exception des Pays-Bas) et aux États Unis. Un réseau de surveillance national, fondé sur le volontariat et piloté par l'InVS, a pour but de suivre la tendance de l'épidémie et ne vise ni l'exhaustivité, ni la représentativité. Il permet le recueil de données comportementales déclaratives. Un centre national de référence a été nommé en 2006, ce dernier ne centralisant pas, à ce jour, les examens biologiques. Enfin, la notification des partenaires ne fait l'objet d'aucune obligation légale autre que celle d'informer le patient du risque pour ses partenaires.

Il existe des arguments pour maintenir et renforcer la surveillance épidémiologique de la syphilis :

- une extension de la syphilis dans la population hétérosexuelle est possible ;
- il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles sur la prévalence de la syphilis chez les travailleurs du sexe. L'augmentation du nombre de travailleurs du sexe de provenance des pays de l'Est (au sein desquels l'épidémie de syphilis s'étend de façon importante) renforce l'intérêt pour ces données ;
- il n'existe pas de données sur la fréquence de la syphilis en prison ainsi que dans d'autres populations potentiellement à risque : migrants, sans domiciles fixes, toxicomanes et femmes pratiquant une IVG ;
- la syphilis congénitale n'a pas disparu en Europe de l'ouest, notamment en France, et son incidence augmente en Europe de l'Est. La syphilis congénitale ne bénéficie d'aucune surveillance spécifique en France.

— *Avis de la Haute Autorité de Santé*

Pour renforcer la surveillance épidémiologique de la syphilis, le rétablissement de la déclaration obligatoire des cas de syphilis acquise n'apparaît pas comme le moyen le plus pertinent sur trois arguments principaux : i) le problème de définition de cas, vu la difficulté de diagnostic de la syphilis, ii) la mauvaise participation des praticiens hors des CIDDIST, iii) la lourdeur de mise en place.

En revanche, la surveillance épidémiologique pourrait passer par plusieurs voies :

- La nouvelle réglementation qui régit les CIDDIST pourrait permettre de renforcer la surveillance de la syphilis en augmentant le nombre des CIDDIST participant au réseau de surveillance et en améliorant le recueil d'informations sur les cas, notamment chez les hétérosexuels. A titre d'exemple, ce renforcement pourrait passer par un recueil harmonisé des données cliniques, épidémiologiques et comportementales via la mise en place d'un logiciel unique.
- Une réflexion sur l'optimisation des indicateurs permettant un suivi régulier de l'épidémie à partir des bases disponibles (GERS, SNIIR-AM, PMSI, DMI-II) pourrait être menée, notamment via l'utilisation de la méthode capture/recapture dont la faisabilité est actuellement étudiée à l'InVS. L'intérêt du recueil des informations disponibles auprès des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, des registres des malformations et des collèges des hôpitaux généraux pourrait également être étudié.
- La réalisation d'enquêtes au sein de populations potentiellement à risque paraît utile : travailleurs du sexe, personnes incarcérées, migrants, mais aussi SDF, toxicomanes et femmes pratiquant une IVG. A ce titre, l'InVS a prévu en 2007- 2008 de mener une étude auprès des travailleurs du sexe en Ile de France afin d'estimer la prévalence des IST et de l'infection à VIH dans cette population.
- La syphilis congénitale est une maladie peu fréquente mais grave et évitable. Un renforcement de sa surveillance permettant l'investigation systématique des cas est nécessaire. L'adoption d'une définition des cas en est le préalable. La maladie satisfait à certains critères d'une maladie à déclaration obligatoire (DO) mais le renforcement de sa surveillance peut passer par des mesures alternatives ou complémentaires comme l'envoi au CNR des sérums positifs en

dépistage. Cette mesure permettrait, outre la surveillance épidémiologique des cas, de proposer aux praticiens (biologistes et cliniciens) une aide au diagnostic (la proportion de faux positifs étant élevée en dépistage dans cette population à basse prévalence) et des conseils de prise en charge (afin d'éviter les cas de syphilis congénitale liés à une prise en charge inappropriée comme l'utilisation de macrolides, de traitements trop courts, ou à une notification inefficace à l'origine de recontaminations). La documentation des cas de syphilis congénitales identifiés par le PMSI est le pré-requis à une prise de décision dans ce domaine. En effet, il permettra d'évaluer le nombre réel de syphilis congénitales enregistrées et de connaître les causes de l'échec de la prévention dans le contexte français. Cette enquête, réalisée par l'InVS, a été débutée fin 2006.

II.2. Sensibilisation au dépistage

— Principes

En l'absence d'invitation nominative comme dans un dépistage organisé, le taux de participation au dépistage dépend de la sensibilisation de la population cible et des médecins susceptibles de proposer le dépistage.

Trois principes régissent les actions de sensibilisation visant à augmenter la participation des populations cibles au dépistage de la syphilis :

- Elles doivent cibler à la fois les sujets à risque et les professionnels de santé susceptibles de proposer le dépistage.
- Le choix des messages, des vecteurs et des relais de communication doit tenir compte des spécificités culturelles et organisationnelles fortes de la population cible (HSH) et s'appuyer notamment sur le milieu associatif.
- Les messages concernant le dépistage s'intègrent dans une communication plus globale de prévention primaire (conseils pour ne pas contracter la syphilis en insistant sur l'intérêt de protéger les fellations), secondaire (sensibilisation au dépistage) et tertiaire (indication des signes devant faire consulter) concernant la syphilis mais également les autres IST.

Certains outils mis en place dans le cadre de campagnes américaines semblent peu efficaces, selon les données descriptives disponibles. Il s'agit du développement d'outils internet d'information, de dépistage et de notification et d'actions de délocalisation du dépistage au sein de lieux de rencontre, ces dernières étant par ailleurs très coûteuses.

— La situation française

Une politique active de communication en santé autour des IST d'une part et en direction des populations HSH d'autre part est déjà mise en place par l'Inpes. Elle inclut des messages sur la syphilis. De plus trois campagnes spécifiques d'alerte syphilis ont été réalisées en France par l'Inpes en 2002, 2003 et 2004.

— Avis de la Haute Autorité de Santé

Quelques axes de réflexion spécifiques à la syphilis, parfois déjà mis en œuvre, sont proposés ci dessous :

- En prévention primaire, le rôle des fellations dans la propagation de la maladie doit être pris en compte. Cependant, l'efficacité de la promotion de l'utilisation du préservatif pour les fellations devra être évaluée, notamment dans les groupes à risque définis plus haut (HSH, travailleurs du sexe). Eu égard à la très faible utilisation actuelle de ce moyen de prévention, il est raisonnable d'envisager des mesures alternatives comme l'information sur le risque de transmission de la syphilis par la fellation et l'utilité du dépistage en cas de pratique à risque.
- En prévention secondaire, la sensibilisation à l'intérêt du dépistage :
 - des sujets à risque, associée à une information sur les moyens d'y accéder ;

- des professionnels concernés, associée à une information sur les bonnes pratiques de dépistage. Les professionnels concernés comprennent : les médecins de CIDDIST, de CDAG et de centres de planification familiale, les médecins généralistes en particuliers ceux impliqués dans la communauté gay, les dermatologues, les gynécologues et les sages femmes (les commissions régionales de la naissance pouvant jouer un rôle d'information), les infectiologues, les médecins ayant une consultation VIH, les internistes, les pharmaciens et les biologistes.
- En prévention tertiaire, l'information :
- de la population à risque sur les signes devant faire consulter ;
 - des professionnels sur les bonnes pratiques de prise en charge de la syphilis et sur l'existence de CNR et de CIDDIST pouvant apporter des conseils, notamment en cas de sérologie positive au cours de la grossesse.

II.3. Mise à disposition de structures de dépistage

— *Principes*

La mise à disposition, pour la population à risque, de structures de dépistage accessibles, constitue le premier point de cette organisation. L'existence de structures permettant un dépistage gratuit et anonyme, et couvrant l'ensemble du territoire relève de ce principe. La mobilisation d'autres structures ou d'autres professionnels en contact avec la population à risque représente un levier d'action complémentaire.

— *La situation française*

En France, le dépistage de la syphilis peut être réalisé de manière anonyme et gratuite dans des structures dédiées à la prise en charge des IST. Il s'agit principalement des CIDDIST (Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) qui se mettent en place depuis le 1^{er} janvier 2006, en remplacement des anciens DAV (Dispensaires Anti-Vénéériens) et devraient, à terme, mettre à disposition de la population une structure de dépistage anonyme et gratuite dans chaque département. La localisation et l'organisation du CIDDIST peut varier d'un département à l'autre (ancien DAV, service hospitalier, centre de santé).

Bien que cette activité ne relève pas de la mission des CDAG, rien ne s'oppose à ce qu'un dépistage de la syphilis soit pratiqué dans les CDAG non adossées à un CIDDIST ou à une consultation IST, dès lors que le financement en est assuré, notamment à partir de ressources destinées aux CIDDIST.

D'autres structures, non dédiées aux IST, peuvent assurer le dépistage de la syphilis. Dans ce cas le dépistage n'est pas anonyme. Les centres de planification familiale assurent le dépistage de manière gratuite. Le dépistage peut être réalisé de manière payante et nominative lors de tout contact avec le système de santé quel qu'en soit le motif lorsque le médecin considère que le sujet justifie d'être dépisté. C'est le cas notamment lors du suivi de la grossesse au cours de laquelle le dépistage du premier trimestre est obligatoire.

Enfin le dépistage de la syphilis est obligatoire dans le cadre des dons de sang.

— *Avis de la Haute Autorité de Santé*

L'optimisation de l'utilisation des structures dédiées (CIDDIST et CDAG dans certains cas) peut passer par :

- le renforcement de leur visibilité auprès de la population cible et des professionnels concernés ;
- le renforcement de leur rôle de conseil auprès des professionnels de santé (CIDDIST) ;
- le renforcement de leur rôle de surveillance épidémiologique (CIDDIST).

De même le renforcement de la connaissance des CNR auprès des professionnels permettrait d'améliorer leur rôle de conseil. Le rôle éventuel du laboratoire CNR dans la centralisation des cas de syphilis congénitale est abordé plus haut.

La sensibilisation des professionnels au contact de la population cible, également abordée plus haut, constitue un levier supplémentaire visant notamment à optimiser les contacts avec les structures non dédiées. La formation des médecins qui le souhaitent à l'abord de la sexualité avec leurs patients serait utile dans ce cadre.

Remarque : La réglementation des CIDDIST prévoit que la prise en charge thérapeutique des patients puisse être assurée de manière anonyme. La prise en charge des cas de syphilis nécessitant un suivi clinique et sérologique prolongé et exposant à des effets secondaires du traitement, l'ensemble des experts du groupe de travail exprime la quasi impossibilité d'assurer ce suivi de manière anonyme sans risque d'erreur médicale. Des procédures visant à renforcer la confidentialité des dossiers mais permettant un suivi nominatif devraient être développées, comme c'est déjà le cas dans certains départements.

II.4. Notification des partenaires

— *Principe*

Il existe un consensus pour considérer que les partenaires sexuels des patients porteurs d'une syphilis doivent être pris en charge. En pratique, les sujets contacts ayant eu un rapport récent avec un patient porteur d'une syphilis précoce, doivent être traités présomptivement du fait du risque de fausse négativité de la sérologie en phase précoce. Les délais retenus dans les recommandations françaises et internationales sont variables (de 30 à 90 jours). Un traitement présomptif peut également être proposé au delà de ce délai, si le risque de perdre de vue le sujet contact est élevé ou si la réalisation du test est refusée. Les autres sujets contacts, ayant eu un rapport sexuel dans un délai qui dépend du stade de la syphilis du sujet index, doivent être testés et traités si la sérologie revient positive. Cette procédure (test et traitement si résultat positif) peut également être appliquée si la syphilis n'est pas certaine chez le sujet index. En cas de syphilis tardive, la notification concerne les partenaires sexuels de longue date ainsi que les enfants.

— *Efficacité des différentes modalités de notification*

Les données de littérature portant sur l'ensemble des IST suggèrent que la notification des partenaires est une stratégie efficace pour détecter de nouveaux cas et que la notification réalisée par les services de santé est plus efficace que celle réalisée par le patient lui-même. Son coût est plus élevé du fait de l'organisation nécessaire, ce qui remet en cause son opportunité. Elles suggèrent également que la notification réalisée par les patients peut être améliorée en terme d'efficacité par des formes simples d'assistance aux patients (ex : remise de documents écrits, rappels téléphoniques) et par une approche éducative et de conseil auprès des patients. Les données sont en revanche insuffisantes pour conclure sur les effets de la formation des professionnels de santé. Enfin, il est impossible de quantifier les dangers potentiels de la notification (conséquences psychologiques, conséquences sur le couple), ce qui ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les données spécifiques à la syphilis ne permettent pas de trancher entre les différents types de notification et confirment que la notification impliquant les services de santé présente un coût marginal élevé. Une des limites de la notification appliquée à l'épidémie actuelle de syphilis est représentée par l'existence de nombreux partenaires anonymes au sein de la population la plus à risque et d'un taux de réinfection élevé.

— *La situation française*

En France, le code de la santé publique prévoit que le sujet index doit être informé par le médecin le prenant en charge de la nécessité d'avertir son ou ses partenaires sexuels de consulter un

médecin. La procédure de notification ne fait pas intervenir les services de santé et ne fait pas l'objet de recommandations, de formation ou d'outils d'aide spécifiques visant à en augmenter l'efficacité et à en diminuer les effets secondaires psychologiques et sur le couple.

— *Avis de la Haute Autorité de Santé*

La notification des partenaires est un sujet qui relève d'un débat autour de multiples questions éthiques et de société mettant parfois en conflit le respect des libertés individuelles (questions de l'accord du patient et du respect de l'anonymat), la responsabilité du médecin (vis à vis des sujets contacts et de leurs partenaires), l'intérêt général (contrôle de l'épidémie) et le secret professionnel. Ces questions ne sont pas spécifiques à la syphilis et relèvent d'un large débat impliquant patients, professionnels, autorités éthiques et ordinales.

Il apparaît donc que la méthode suivie pour l'élaboration de ce document ne permet pas de recommander la notification des partenaires impliquant les services de santé, bien que cette dernière soit pratiquée dans certains pays et qu'elle ait pu montrer une certaine efficacité. Sa mise en place se heurte de plus à des contraintes organisationnelles et financières fortes posant la question du coût d'opportunité.

Il apparaît plus pragmatique d'explorer les moyens permettant d'améliorer la notification des partenaires exercée par le patient lui-même. Le but recherché est double : traiter le plus de sujets contacts contaminés possible mais aussi minimiser les effets psychologiques et sur le couple, de l'information ainsi délivrée. Les moyens à disposition sont i) l'éducation du patient pouvant être améliorée par la formation des médecins concernés et/ou par l'intervention d'autres professionnels spécialisés, et ii) l'élaboration d'outils écrits remis aux patients et comportant les éléments explicatifs nécessaires et les coordonnées du centre à contacter (la formulation de ce type de document par des professionnels de la communication en santé paraissant souhaitable dans le double but d'efficacité et d'acceptabilité indiqué ci-dessus). Des études supplémentaires seraient souhaitables pour préciser la place de ces différentes approches mais il apparaît dès à présent qu'une réflexion sur ce thème serait susceptible d'améliorer la mise en application de la Loi n° 2001-616 du 11 juillet 2001 art. 75 faisant obligation au médecin de demander à son patient atteint d'IST d'avertir son ou ses partenaires de consulter un médecin.

II.5. Stratégie spécifique de lutte contre la syphilis congénitale

Les mesures pouvant être proposées ont été énoncées dans les chapitres précédents. Elles concernent :

- la définition des bonnes pratiques de dépistage :
 - o dépistage universel lors du 1^{er} examen prénatal et dépistage au 3^{ème} trimestre chez les femmes à risque, du fait du risque de contamination après le premier dépistage ;
 - o mesures de vérification et de rattrapage comprenant le dépistage avant ou après l'accouchement si la sérologie n'a pas été réalisée au cours de la grossesse et la vérification systématique de la présence d'une sérologie syphilitique dans le dossier obstétrical avant que toute femme ne quitte la maternité ;
 - o dépistage des femmes ayant des antécédents de fausse couche spontanée ou d'enfants mort-nés ;
 - o procédure diagnostique permettant de confirmer les cas dépistés grâce à la réalisation de deux tests tréponémiques (voire trois en cas de discordance entre les deux premiers) afin d'éliminer les faux positifs du dépistage.
- l'amélioration des pratiques, relevant principalement de l'information des professionnels de santé concernés (gynécologues, sages femmes, médecins généralistes) sur
 - o les modalités de dépistage (cf.) ;
 - o les modalités de confirmation des cas (cf.) ;
 - o les modalités de prise en charge des cas, l'objectif étant d'éviter les traitements inadaptés (macrolides, traitements trop courts, absence de suivi), et les recontaminations par défaut de notification des partenaires ;

- l'existence d'un CNR et de CIDDIST pouvant prodiguer des conseils.
- la mise en place d'une surveillance épidémiologique spécifique.

L'analyse, par l'InVS, des cas de syphilis congénitale pouvant être identifiés en France, permettra de choisir le système de surveillance le mieux adapté et d'orienter le choix des outils d'amélioration des pratiques et de leur contenu. Les mesures à prendre, en cas d'identification d'un défaut d'accès au suivi prénatal, notamment de populations défavorisées comme cause de syphilis congénitale, dépassent le cadre de ce rapport.

ARGUMENTAIRE

I. LA SYPHILIS - HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

I.1. La syphilis acquise

I.1.1. Sources bibliographiques

La rédaction de ce chapitre est fondée sur l'analyse des références bibliographiques suivantes :

- 11 recommandations :
 - o 3 recommandations sur la prise en charge collective :
 - CDC 2003 : recommandations pour la surveillance épidémiologique de la syphilis aux États-Unis (1),
 - Comité consultatif sur les IST du Québec, 2003 : rapport du groupe de travail (2),
 - Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) : recommandations 2001 (3). ;
 - o 9 recommandations (et une comparaison de recommandations) sur la prise en charge individuelle :
 - Société française de dermatologie, 2006 (4,5),
 - CDC 2006 : recommandations pour le traitement des IST (6),
 - Lignes directrices canadiennes pour les MTS 1998 (7) et avant-première 2006 (8),
 - OMS 2004 : comparaison des recommandations européennes (9),
 - recommandations finlandaise produites par EBM *guidelines* 2004 (éditeur privé) (10),
 - « *Guide to Clinical Preventive Services* » produit en 1996 par l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (11) et mis à jour sur la question du dépistage de la syphilis en 2004 (12),
 - OMS 2003 : recommandations pour la prise en charge des IST (13),
 - recommandations australiennes pour la prise en charge des IST 2002 (14) et pour la prise en charge des IST au sein des populations prioritaires 2004 (15),
 - recommandations britanniques 2002 pour la prise en charge de la syphilis précoce (16) et tardive (17) du *Clinical Effectiveness Group* (*Association for Genitourinary Medicine et Medical Society for the Study of Venereal Diseases*),
 - recommandations européennes 2001 sur la prise en charge de la syphilis, approuvées par la branche européenne de l'IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections*) et le bureau régional européen de l'OMS et contenant en annexe les recommandations russes de 1999 (18).
- 5 revues générales :
 - 2 françaises :
 - monographie de la Revue du praticien 2004 (19-21),
 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°35-36 2001 (22),
 - 3 internationales :
 - mise à jour du BMJ, 2003 (23),
 - revue récente et complète des signes cliniques de syphilis fondée sur une analyse (non explicite) de la littérature (24),
 - revue complète sur la neurosyphilis, fondée sur une analyse (non explicite) de la littérature (25).

- 1 revue des études de cohorte du début du XX^e siècle concernant des patients non traités (26).
- 1 article de modélisation mathématique de la dynamique de transmission de la syphilis fondée sur une analyse de la littérature concernant l'histoire naturelle de la maladie (27).

I.1.2. Recommandations et revues générales

— *Méthodologie des recommandations*

Les méthodes d'élaboration des recommandations analysées sont détaillées dans le *tableau 1*.

Tableau 1. Méthodes d'élaboration des recommandations analysées.

Titre, organisme, pays, année	Revue systématique de la littérature	Groupe de travail	Niveau de preuve	Groupe de lecture	Remarques
Syphilis précoce – Syphilis tardive Société française de dermatologie (SFD), 2006 (4,5)	Non	Dermatologues de la section MST de la SFD	Non	Non	
<i>Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines</i> , CDC 2006 (6)	Oui Mise à jour de la revue de littérature du guideline de 1998 puis de 2002	Spécialistes publics et privés des IST réunis en congrès de 3 jours	Pris en compte mais non explicité dans le document	Oui	Les recommandations 1- sont conçues pour la prise en charge individuelle et non pour les interventions ou les organismes collectifs 2- doivent être adaptées au contexte local (prévalence, moyens disponibles)
Lignes directrices canadiennes pour les MST, Santé Canada, Canada, 1998 (7) et 2006 (8)	Non	Avis d'experts	Non	Relecture par les sociétés savantes	
<i>Guide to clinical preventive services</i> , USPSTF, USA, 1996 (11) et mise à jour 2004 (12)	Oui	Composition qualitative non précisée	Oui	Oui	
<i>Clinical guidelines for the management of sexually transmissible infections among priority populations</i> , Royal Australasian College of Physicians, Australie, 2004 (15)	Non	Non précisé	Non	Non	
Syphilis, EBM <i>Guidelines</i> , Finlande, 2004 (10)	Oui non explicite	Production continue par un bureau éditorial d'experts	+/-	Non	

Tableau 1 (suite). Méthodes d'élaboration des recommandations analysées.

Titre, organisme, pays, année	Revue systématique de la littérature	Groupe de travail	Niveau de preuve	Groupe de lecture	Remarques
<i>Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe</i> , OMS, 2004 (9)	Oui	Comparaison des recommandations européennes (18), britanniques (16,17), russes (28) et du CDC 2002 (29)			
<i>Recommandations for public health surveillance of syphilis in the United States</i> , USA, CDC, 2003 (1)	Non	Consensus d'experts du CDC, NCSD et CSTE (conférence en mars 2000 précédée de travaux de groupes de travail spécifiques)	Non	Non	
Les infections transmissibles sexuellement à déclaration obligatoire – Situation et orientations, Santé et services sociaux du Québec, Québec, 2003 (2)	Non	Consensus au sein du Comité consultatif des ITS	Non	Représentants des unités de maladies infectieuses des directions régionales de santé publique	
<i>Guidelines for the management of sexually transmitted infections</i> , OMS, 2003 (13)	Non	Consensus d'experts internationaux	Non	Non	La partie sur la syphilis remonte à 1999, date de la mise à jour de la première version de 1991
<i>National management guidelines for sexually transmissible infections, Venereology Society of Victoria & Australian College of Sexual Health Physicians</i> , Australie, 2002 (14)	Non	Consensus d'experts			
UK national guideline for the management of early syphilis, Clinical effectiveness group, UK, 2002 (16)	Oui Medline 1965-2000	Experts britanniques	Oui	Oui Experts britanniques	

Tableau 1 (fin). Méthodes d'élaboration des recommandations analysées.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Titre, organisme, pays, année	Revue systématique de la littérature	Groupe de travail	Niveau de preuve	Groupe de lecture	Remarques
<i>UK national guideline for the management of late syphilis, Clinical effectiveness group, UK, 2002 (17)</i>	Oui Medline 1966-2001 Embase 1980-2001	Experts britanniques	Oui	Oui Experts britanniques	
Recommandations du CSHPF 2001 (3) <i>European guideline for the management of syphilis, IUSTI/OMS, Europe, 2001 (18)</i>	ND Non	ND	Non	ND	Méthode d'élaboration inconnue

— *Synthèse des données issues des recommandations concernant la syphilis acquise*

Étiologie

La syphilis est une infection systémique sexuellement transmissible (IST). Le germe causal est une bactérie de la famille des spirochètes du genre *Treponema*, espèce *pallidum*, sous-espèce *pallidum*.

Transmission

La syphilis est contagieuse.

Mode de contagion

La contagion se fait par contact avec des lésions infectieuses ou des liquides corporels. Les modes de transmission décrits dans les Lignes directrices canadiennes 2006 (8) sont :

- mode principal : rapports sexuels (vaginal, anal, bucco-génital) ;
- rarement : baiser, partage d'aiguille, inoculation accidentelle, transfusion sanguine.

Le groupe de travail ajoute la possibilité, exceptionnelle mais possible, de contagion par greffe d'organe.

Le rapport de 2001 du CSHPF classe le niveau d'infectiosité de + à +++ :

- grande contagiosité lors des contacts avec les muqueuses ;
- rapport vaginaux insertifs et réceptifs/rapport bucco-génitaux +++ ;
- simple baiser +.

Le groupe de travail rappelle que les lésions cutanées ne sont considérées comme contagieuses qu'en cas de rupture de la barrière épidermique.

Contagiosité en l'absence de traitement

Tableau 2. Contagiosité de la syphilis acquise selon les recommandations et revues analysées.

Source	Période contagieuse	Taux de contagiosité
Canada 2006 (8)	Stades I, II et LP (LP : du fait du risque de se trouver à nouveau en phase secondaire, estimé à 25 %)	60 % par partenaire
CDC 2006 (6)	Uniquement lorsque des lésions cutanéomuqueuses sont présentes ; ces manifestations sont rares après 1 an d'évolution	
Dourmishev <i>et al.</i> 2005 (24)	Phases I, II et LP	
Finlande 2004 (10)	Disparaît après 2 ans	30-60 % en phases I et II
Golden <i>et al.</i> 2003(30)		50-75 % ¹ par partenaire ou 30 % ²

¹ En se fondant sur l'analyse des études anciennes précédant l'avènement des antibiotiques.

² Selon d'autres sources (cf.paragraphe I.1.4).

Physiopathologie

La physiopathologie et l'histoire naturelle de la maladie ne sont encore que très partiellement comprises du fait notamment de l'impossibilité de cultiver *in vitro* la bactérie causale. Les manifestations cliniques font intervenir de façon variable et complexe l'infection par le tréponème

d'une part et la réaction immunitaire d'autre part. Selon le groupe de travail, il est acquis que la syphilis est une maladie d'emblée bactériémique.

Classifications

Classification par phase

En l'absence de traitement, l'histoire de la maladie fait se succéder plusieurs phases, pas toutes obligatoires : primaire, latente primaire, secondaire, latente secondaire et tertiaire dont les manifestations cliniques sont décrites plus bas.

Classification internationale

La classification internationale actuellement utilisée distingue :

- la syphilis précoce correspondant aux phases primaire, secondaire et latente avec transmission remontant à :
 - o moins d'1 an selon le CDC (6), les recommandations européennes (18), les lignes directrices canadiennes 1998 (7,8) (moins d'1 an en comptant à partir du premier jour du chancre selon les recommandations de la SFD (5)),
 - o moins de 2 ans selon l'OMS (13), les recommandations britanniques (16,17), russes (18) et australiennes (14,15) ;
- la syphilis tardive (correspondant aux syphilis latentes de plus d'1 an ou 2 ans et aux syphilis tertiaires).

Le groupe de travail retient la limite de 1 an, comme le CDC, pour différencier syphilis précoce et syphilis tardive.

Intérêts et limites de cette classification :

- Intérêt :
 - o selon le CDC (6), distinguer deux entités relevant, en théorie, d'un traitement différent du fait de la diminution de la vitesse de réplication du tréponème justifiant un traitement plus prolongé pour les syphilis tardives ;
 - o selon l'OMS (13) : la subdivision en syphilis précoce et tardive repose sur la contagiosité et la réponse au traitement, les formes précoces étant à la fois plus contagieuses et plus sensibles au traitement ;
 - o selon la SFD : pour les syphilis précoces, même si l'infection est disséminée (avec présence de tréponème dans le LCR dès la phase primaire), une atteinte neurologique parenchymateuse est exceptionnelle et il n'est donc pas nécessaire de pratiquer une PL et un traitement par une seule injection de BBP suffit le plus souvent (5).
- Limites :
 - o Il est précisé que la validité de cette théorie n'a jamais été démontrée. Elle repose selon le document comparatif de l'OMS (9) sur des études chez l'animal et des cas cliniques d'échec de traitement.
 - o De plus, en l'absence de signe clinique évocateur (à l'interrogatoire ou à l'examen physique) et d'antériorité sérologique, ce qui est souvent le cas, l'ancienneté de la syphilis ne peut être déterminée.

En pratique :

- Le CDC (6) recommande de considérer comme syphilis latente précoce les syphilis latentes (séropositivité sans signe clinique) pour lesquelles il existe, dans l'année précédente :
 - 1- une séroconversion documentée ou une augmentation de 4 fois ou plus du titre de TNT
 - 2- des symptômes indiscutables de syphilis primaire ou secondaire
 - 3- un partenaire sexuel ayant une syphilis précoce documentée

4- une sérologie positive (TNT et TT) chez une personne dont la seule exposition possible est survenue dans les 12 derniers mois.

- Dans le doute, la syphilis est considérée comme tardive (6). Les titres des tests non tréponémiques sont souvent plus élevés au cours de la syphilis précoce mais ne peuvent être utilisés pour distinguer une syphilis latente précoce d'une syphilis latente tardive.

Signes cliniques

Sont décrites séparément les manifestations cliniques possibles puis leur chronologie.

Manifestations cliniques

Elles sont nombreuses et peuvent prendre des aspects extrêmement variables et non spécifiques notamment en phase secondaire. Le diagnostic clinique est donc difficile car la syphilis peut être évoquée dans de très nombreuses situations non spécifiques. La situation des dernières décennies où la plupart des praticiens n'ont jamais été confrontés à la maladie renforce la difficulté.

En l'absence de traitement, se succèdent les phases suivantes :

La syphilis primaire

- Elle est obligatoire.
- Elle fait suite à une phase d'incubation asymptomatique après le contage.
- Elle est caractérisée par l'apparition d'un chancre (ou ulcération syphilitique).
- Le chancre apparaît au point d'inoculation du tréponème. Il peut être génital, (gland, pénis, pubis, grandes lèvres, petites lèvres, vagin, col de l'utérus), anal, rectal, buccal (lèvres, langue, amygdale) ou digital (notamment chez les professionnels de santé après contamination par piqûre), voire siéger n'importe où sur le corps selon la nature de l'acte sexuel contaminant.
- Il évolue vers une régression spontanée.
- Outre l'aspect classique (ulcération unique, dure, indolore, à base propre et à sérosité claire) habituellement décrit, il peut prendre des aspects très variés (ulcérations multiples, purulentes, douloureuses, balanite de Follman), notamment en cas d'origine mixte, devant faire considérer toute ulcération ano-génitale comme une syphilis jusqu'à preuve du contraire. La triade « dur, indolore, propre » aurait une sensibilité de 31% et l'induration seule une sensibilité de 47% (mais une spécificité de 95 %) selon une étude citée par Golden *et al.* (30) ; l'induration a une sensibilité de 47 à 92 % selon Dourmishev *et al.* (24).
- Il s'accompagne d'adénopathies locorégionales non inflammatoires plus ou moins importantes et spontanément résolutive. Elles peuvent être palpables ou cachées selon la localisation du chancre.
- Le chancre est obligatoire mais peut passer inaperçu du fait des localisations cachées (pharyngée, ano-rectale, cervicale, vaginale) ou être négligé du fait de la régression spontanée des lésions, permettant ainsi l'évolution vers les stades ultérieurs de la maladie (phase de latence ou phase secondaire) et la poursuite de la transmission de la maladie.

La syphilis secondaire

- Elle n'est pas systématique et surviendrait chez un tiers des patients non traités au stade primaire selon les recommandations de la SFD (5) et Janier (19), un quart selon Dupin (22).
- Elle correspond à l'atteinte multiviscérale liée à la dissémination bactériémique du tréponème.
- Elle se définit par l'existence de lésions cliniques. Ces dernières sont disséminées à l'ensemble de l'organisme et essentiellement cutanées et muqueuses.
- Le chancre peut être guéri (phase secondaire pure faisant suite à une phase de syphilis latente primaire) ou non (phase primo-secondaire chez 30 % des syphilis secondaire selon Dourmishev *et al.* (24)).
- Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes (« grande simulatrice ») :
 - la première floraison ou roséole syphilitique est une éruption maculeuse

- la deuxième floraison caractérisée par la présence de syphilides papuleuses est une éruption papuleuse prédominant au niveau du visage, du tronc, des paumes, des plantes. Son aspect peut être en fait très polymorphe (lésions pustuleuses, annulaires, folliculaires etc.) ;
- les autres manifestations comportent :
 - des signes cutanéomuqueux : lésions muqueuses – génitales et linguales –, perlèche, alopecie, atteinte unguéale ;
 - des signes généraux non spécifiques : fébricule, altération de l'état général allant du simple malaise à la cachéxie, céphalées (1/3 des patients), mal de gorge, arthralgies, anorexie, polyadénopathies (chez 70 à 85 % des patients) touchant notamment les chaînes cervicales et épitrochléennes ;
 - des signes d'atteinte multiviscérale. Ces derniers sont rapportés ici relativement en détail à partir de la description de Dourmishev *et al.* (24) et à la demande du groupe de travail car ils représentent une part significative de la charge de la maladie à prendre en compte pour le dépistage. Les données de fréquences sont fournies à titre indicatif.
 - méningite (cf. neurosyphilis traitée avec la syphilis tertiaire mais pouvant donner des manifestations secondaires voir primaires) : méningite aiguë pouvant comporter une atteinte basilaire touchant particulièrement le VII et le VIII et des signes encéphalitiques voire une myélite. Si les symptômes sont le plus souvent résolutifs sous traitement, des rechutes sont possibles en cas d'atteinte basilaire et l'atteinte spinale, rare, est souvent irréversible,
 - atteinte des nerfs crâniens décrite comme peu fréquente : II à VIII,
 - atteinte oculaire, pouvant toucher tous les compartiments de l'œil : uvéite antérieure, uvéite postérieure, conjonctivite, névrite optique, œdème papillaire,
 - atteinte cochléo-vestibulaire : surdité (17% des syphilis secondaires), acouphènes, nystagmus,
 - atteinte hépatique : ictère (12% des syphilis secondaires), hépatite syphilitique rarement décrite,
 - atteinte digestive : anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement, gastrite.
 - atteinte articulaire : douleurs osseuses et articulaires décrites chez 12 % des patients, ostéite et arthrite, rarement,
 - atteinte rénale (rarissime) : protéinurie, syndrome néphrotique, syndrome néphritique, glomérulonéphrite rapidement progressive, insuffisance rénale.
- Elle évolue spontanément vers la disparition des lésions mais peut se caractériser par la survenue de rechutes. Selon Golden *et al.* (30), ces dernières surviennent dans 24 % des cas, en l'absence de traitement, dans les 4 premières années, le plus souvent au cours de la première année (90 % dans l'année, 94 % dans les 2 ans, le reste dans les 4 ans selon Dourmishev *et al.* (24)).
- De ce fait, elle est souvent caractérisée par la survenue de plusieurs éruptions cutanéomuqueuses polymorphes et peu spécifiques, entrecoupées de phases asymptomatiques.
- Le diagnostic peut ne pas être porté du fait du grand polymorphisme des lésions, favorisant la diffusion de l'infection et aboutissant à la phase de latence secondaire (ou phase asymptomatique) définie par l'absence de signe clinique (y compris l'absence d'anomalie du LCR pour les recommandations britanniques (17)) et des tests sérologiques positifs.

Pour le groupe de travail, la possible atteinte viscérale, notamment neuro-méningée (atteinte médullaire, atteinte des nerfs crâniens), et oculaire constitue dès la phase secondaire une source de complications potentiellement sévères, de fréquence imprécise (quelques pour cent du quart ou du tiers des patients faisant une syphilis secondaire), mais apportant un argument en faveur du dépistage et du traitement précoce des syphilis.

La syphilis tertiaire

▪ Fréquence :

- < 10 % selon les recommandations de la SFD (4), 10 % à 40 % des syphilis non traitées selon Janier (19) et le rapport québécois (2), environ 1/3 selon le rapport finlandais (10), le guide de l'USPSTF (11) et la revue de Golden *et al.* (30) qui se fondent sur la série d'Oslo analysée plus bas, 40 % selon les recommandations britanniques (17) en se fondant sur l'analyse de cohortes anciennes de patients non traités. Selon la revue d'évidence de Parkes *et al.* (9), du fait de l'immunité de l'hôte, 60 % des patients non traités ne développent pas de complications à long terme.
- **Elle constitue classiquement, et notamment dans la littérature précédant l'avènement des antibiotiques, la principale cause de morbi-mortalité liée à la syphilis acquise. Cependant, elle serait actuellement exceptionnelle, notamment du fait des traitements fréquents par antibiotiques pris pour une autre raison que la syphilis.**
- Elle comporte trois types principaux de manifestations cliniques :
 - les gommes (ou syphilis tardive bénigne) : nodules, plaques ou ulcérations fibreuses, essentiellement dues à la réaction immunologique granulomateuse autour de tréponèmes tissulaires. Elles peuvent toucher tous les organes mais sont le plus souvent cutanées, sous-cutanées, muqueuses et osseuses. Elles concerneraient 15 % des patients non traités selon Golden *et al.* (30) ;
 - la syphilis cardio-vasculaire : aortite syphilitique touchant le plus souvent la partie proximale et se compliquant essentiellement d'anévrismes, d'insuffisances aortiques et d'angor voire de nécrose par sténose coronaire ostiale. Elle concernerait 10 % des patients non traités selon Dourmishev *et al.* (24). Elle a actuellement quasiment disparu ;
 - la neurosyphilis : elle peut être considérée comme une entité à part entière concernant toutes les phases de la maladie ou comme une manifestation tertiaire selon les classifications (cf. chapitre suivant).
- Les complications cardio-vasculaires et neurologiques sont parfois classées en syphilis quaternaire.

La neurosyphilis

- Stade de survenue : l'atteinte du système nerveux central pourrait se voir à tous les stades de la syphilis (25).
- Fréquence :
 - Elle surviendrait dans 25 à 60 % des cas selon Golden *et al.* (30).
 - Scheck *et al.* (25) ont revu la littérature sur le sujet (période pré-antibiotiques incluse). Ils concluent que :
 - il est probable, d'après des études d'inoculation de LCR de patients au lapin, qu'une majorité de patients présente une contamination précoce du LCR par le tréponème ;
 - environ 1/3 des syphilis précoces présenteraient des anomalies du LCR ;
 - la majorité de ces anomalies biologiques régressent spontanément. Seuls quelques pour cent des patients présentent des signes cliniques (< 2 % dans une série de 1 747 syphilis secondaires avec 32 % d'anomalies biologiques du LCR).
- Diagnostic :
 - Le diagnostic de neurosyphilis reste difficile et controversé, et ce d'autant qu'il a été suggéré que l'utilisation courante des antibiotiques serait responsable de tableaux atypiques plus fréquents (17).
 - Les marqueurs sérologiques, biochimiques et cytologiques du LCR sont utilisés pour déterminer l'activité de la maladie dans le SNC (et donc le risque de neurosyphilis active) et adapter le traitement et le suivi. Leurs modalités d'utilisation (indications de la PL, nature des dosages à réaliser dans le LCR, interprétation des résultats et modifications du traitement et du suivi en fonction des résultats) font débat. Ces questions dépassent le cadre de ce document sur le dépistage, car elles concernent la prise en charge des patients une fois le diagnostic établi. Elles sont à considérer uniquement dans le cadre des conséquences du

dépistage (notamment iatrogénie et désagrément lié à la PL) et seront à ce titre discutées par le groupe à partir des recommandations existantes.

- Classification : le terme de neurosyphilis pose des problèmes de classification.
 - Les recommandations britanniques (17) réservent le terme de neurosyphilis aux manifestations neurologiques survenant en phase tardive (tertiaire ou quaternaire). Certains auteurs (21) utilisent le terme pour l'ensemble des manifestations neurologiques, dont certaines peuvent survenir en phase précoce (secondaire voir primaire) et y rattachent les manifestations oculaires. Certains excluent cependant la neurosyphilis asymptomatique (25).
 - Golden *et al.* (30) distinguent la neurosyphilis précoce et la neurosyphilis tardive.
 - D'autres auteurs distinguent 4 ou 5 catégories majeures (selon que la syphilis asymptomatique est incluse ou pas) : asymptomatique, méningée, méningo-vasculaire, parenchymateuse, gommeuse. Cependant, il est noté que les manifestations sont souvent intriquées chez un même patient.
 - Une classification consiste à distinguer deux entités :
 - la neurosyphilis asymptomatique. Elle consiste en des anomalies isolées du liquide céphalo-rachidien. Elle précéderait la plupart des neurosyphilis symptomatiques. Sa fréquence [en l'absence de traitement] dépend de la date de réalisation de la PL (environ : 20-30 % en phase primaire, 25-40 % en phase secondaire, 20 %, 13 % et 6 % à 3, 10 et 20 ans selon Sheck *et al.* (25) – 8 % à 40 % en phase secondaire selon Dourmishev *et al.* (24)]. Le pic de prévalence se situerait 1 à 2 ans après l'infection et diminuerait ensuite du fait soit de sa disparition soit de l'évolution vers une neurosyphilis. Le taux d'évolution vers une neurosyphilis symptomatique, en l'absence de traitement, serait de 28 % à 87 % selon les séries et dépendrait de l'intensité des anomalies présentes dans le LCR (25) ;
 - la neurosyphilis symptomatique. Elle comporte un grand nombre de syndromes dus : i) à l'inflammation méningée, ii) à l'endartérite associée, iii) à l'infection directe du système nerveux central par le tréponème.
 - La méningite aiguë survenant en phase primo-secondaire et pouvant comporter une atteinte basilaire touchant particulièrement le VII et le VIII (34/80, 42 % dans la principale série datant de 1920-1935 (25)) et des signes encéphalitiques (20/80, 25 % idem). Les symptômes sont le plus souvent spontanément régressifs (moins souvent en cas d'atteinte des nerfs crâniens) et rapidement résolutifs sous traitement (possibilité de rechute en cas d'atteinte basilaire). L'atteinte spinale est rare mais souvent irréversible. Les séries analysées par Scheck *et al.* (25) indiquent qu'elle représente 0,5 à 1,4 % des cas de syphilis.
 - La méningite chronique survenant plusieurs années après le chancre et se manifestant par une atteinte des nerfs crâniens et une hypertension intra-crânienne. Elle n'est pas individualisée dans la revue de Scheck *et al.* (25) qui parle uniquement de syphilis méningo-vasculaire.
 - La syphilis vasculaire cérébrale (et spinale) est due à une artérite pouvant aboutir à des thromboses et donc à des AVC avec signes focaux, pouvant toucher tous les territoires cérébro-médullaires. Ces AVC sont souvent de plus petite taille et mieux tolérés que les AVC d'origine athéromateuse, exception faite des atteintes médullaires souvent irréversibles. Elle représenterait 10 à 35 % des neurosyphilis selon Dourmishev *et al.* (24), 10 % selon Scheck *et al.* (25) (soit 3 % des syphilis non traitées). Elle survient plusieurs années après le chancre avec un pic de fréquence entre 4 et 7 ans (25). On en rapproche la méningomyélite (paraplégie spastique progressive).
 - La neurosyphilis parenchymateuse survenant à la phase tertiaire :
 - paralysie générale : c'est une méningo-encéphalite chronique avec atteinte corticale diffuse à prédominance fronto-temporale (et donc avec destruction neuronale irréversible). Son pic d'incidence se situe entre 10 et 20 ans (25). Elle se traduit notamment par une atteinte des fonctions supérieures, des troubles

- psychiatriques variés, des anomalies pupillaires, une abolition des réflexes ostéotendineux, une dysarthrie et une évolution vers la démence et souvent la mort en quelques années ;
- tabès ou ataxie locomotrice progressive : il correspond à une sclérose des cordons postérieurs de la moelle se traduisant par une ataxie avec troubles de la sensibilité profonde, souvent associée à une atteinte digestive et splénique. L'évolution est sévère (grabatisation, incontinenances, crises douloureuses digestives, etc.). Il touche jusqu'à 30 % des cas non traités selon Dourmishev *et al.* (24) et Schech *et al.* (25). C'est la manifestation la plus tardive (15 à 25 ans après l'infection) ;
 - les patients présentent en fait, le plus souvent, des symptômes complexes relevant des deux atteintes.
 - Gommages du système nerveux central : elles sont responsables d'un syndrome de masse lié à la réaction granulomateuse, qui peut se tenir en tout point du SNC. C'est la manifestation la plus rare ;
 - les atteintes ophtalmologiques : uvéite antérieure, rétinite, névrite optique, isolées ou associées à une méningite aiguë ou chronique, atrophie optique associée au tabès.
 - Une autre classification consiste à distinguer (30) :
 - la neurosyphilis précoce. Elle survient de quelques semaines à quelques années après les manifestations primaires et peut coexister avec des signes primo-secondaires. Elle touche le LCR, les vaisseaux cérébraux et les méninges plus souvent que le parenchyme cérébral ou spinal : méningite avec ou sans atteinte des nerfs crâniens et atteinte oculaire, AVC. Selon Golden *et al.* (30), elle serait symptomatique chez 5 % des patients.
 - la neurosyphilis tardive. Elle survient de nombreuses années à plusieurs décennies après la phase primaire. Elle comporte des atteintes méningées ou parenchymateuses. Elle est devenue exceptionnelle : paralysie générale, tabès. Les pourcentages de patients touchés en l'absence de traitement sont estimés respectivement à 2-5 % et 2-9 %.
 - L'utilisation fréquente des antibiotiques, notamment des β -lactamines, pour d'autres indications que la syphilis a modifié la présentation de la maladie. Scheck *et al.* (25) ont revu les publications sur ce thème. La comparaison des cas de neurosyphilis rapportés dans la littérature entre 1965 et 1980 et de 782 cas rapportés à Boston entre 1932 et 1942 montre, en accord avec d'autres séries, que :
 - la proportion de syphilis parenchymateuses a diminué (1/3 des patients pour la paralysie générale et 1/3 pour le tabès *versus* 12 % et 4 %) ;
 - la proportion de syphilis asymptomatiques est stable ou en augmentation ;
 - la proportion de syphilis méningo-vasculaires est stable ;
 - les signes comitiaux et neuro-ophtalmologique sont plus fréquents (1-5 % vs 25 %).

La conclusion des auteurs est que la neurosyphilis est devenue une méningite progressive partiellement traitée responsable de manifestations tronquées plus souvent monosymptomatique et plus subtile à diagnostiquer. Ces données sont compatibles avec l'hypothèse ancienne qu'un traitement incomplet favorise la méningite syphilitique, la syphilis méningo-vasculaire et la syphilis oculaire.

- Place de la ponction lombaire

Selon Golden *et al.* (30), les critères de réalisation d'une PL ont pour but de sélectionner les patients à risque plus élevé de neurosyphilis.

La PL n'est pas recommandée systématiquement .

- En effet, selon le CDC (6), si une contamination et des anomalies du LCR sont fréquentes chez l'adulte présentant une syphilis primaire ou secondaire, le traitement habituel par pénicilline G est le plus souvent suffisant pour prévenir le développement d'une neurosyphilis.
- Selon les *UK national guidelines* (16,17) la PL n'est pas nécessaire en cas de syphilis secondaire ou latente précoce si aucun signe neurologique n'est présent. Le débat sur la question est abordé. Sont citées :

- une étude sur le rapport bénéfice/risque de la PL chez les patients asymptomatiques suggérant qu'elle n'est pas indiquée ;
- une étude indiquant qu'une large gamme de doses de pénicilline sont efficaces pour prévenir la progression clinique des syphilis asymptomatiques ;
- une étude randomisée montrant que la benzathine pénicilline, qui ne produit pas de taux tréponémicide dans le LCR vs un traitement qui en produit, n'augmente pas le risque de progression vers une neurosyphilis même chez les patients présentant du tréponème dans le LCR.

Tableau 3. Critères de réalisation d'une PL

Source	Critère
SFD 2006 (4,5)	<p>Σ précoce :</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes neurologiques ou ophtalmologiques <p>Σ tardive :</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes neurologiques ou ophtalmologiques - allergie à la pénicilline - échec thérapeutique - absence de consensus pour les patients VIH - syphilis tertiaire
CDC 2006 (6)	<p>Syphilis congénitale</p> <p>Signes ou symptômes neurologiques (ex. : méningite) ou ophtalmologiques (ex. : uvéite)</p> <p>Signes de syphilis tertiaire (ex. : aortite, gommages)</p> <p>Échec du traitement</p> <p>Infection à VIH en cas de syphilis latente tardive ou de durée inconnue</p> <p>Autres circonstances en fonction des préférences du patient : certains experts recommandent une PL en cas de syphilis latente avec TNT $\geq 1/32$ et chez les patients VIH+ ayant des CD4 ≤ 350</p>
Lignes canadiennes 2006 (8)	<p>Syphilis congénitale</p> <p>Signes ou symptômes neurologiques ou ophtalmologiques</p> <p>Syphilis tertiaire</p> <p>Réponse sérologique inadéquate au traitement</p> <p>Patients VIH+ et présentant une syphilis latente tardive, un RPR $\geq 1/32$, des CD4 $< 350/\mu\text{l}$, une réponse non optimale sous traitement des titres VDRL/RPR, pour certains : systématique</p> <p>Pour certains : RPR $\geq 1/32$ (en précisant : pour les syphilis latentes dans la version 1998 (7))</p>
Golden <i>et al.</i> 2003 (30)	<p>Signes neurologiques ou oculaires</p> <p>Syphilis tertiaire active (<i>i.e.</i> gommages, aortite, uvéite)</p> <p>Échec thérapeutique d'une syphilis sans atteinte neurologique connue</p> <p>Syphilis latente tardive ou de durée inconnue chez le patient VIH+</p> <p>Pour certains : VIH+¹</p>
OMS 2003 (13)	<p>Le SNC peut être touché à tous les stades et une PL doit être réalisée en cas de signe clinique neurologique.</p> <p>De plus, une PL est souhaitable pour les formes de plus de 2 ans, ou de durée inconnue à la recherche d'une syphilis asymptomatique.</p>
Recommandations australiennes 2002 (14)	<p>Une PL peut être nécessaire pour éliminer une neurosyphilis chez les patients ayant une syphilis tardive traitée par benzathine pénicilline ou un traitement autre que la pénicilline.</p>

Tableau 3 (suite). Critères de réalisation d'une PL

Source	Critère
UK national guidelines 2002 (16,17)	La PL est indiquée en cas de sérologie positive et de signes ou symptômes neurologiques. Pour certains en cas de gomme ou de syphilis cardiovasculaire. Les recommandations du CDC sont citées.
Recommandation européenne 2001 (18)	Signes cliniques neurologiques Syphilis oculaire, cardio-vasculaire ou gommeuse Infection à VIH : diagnostic initial en cas de syphilis latente tardive ou de durée inconnue et 2 ans après le traitement en cas de syphilis précoce Option en cas de syphilis latente tardive ou de durée inconnue ²

¹ Une étude non publiée, montre une augmentation du risque de neurosyphilis chez des patients CD4 \leq 350/ μ l et VDRL \geq 1/32. Le risque de séquelles neurologiques chez ces patients après traitement classique est inconnu. S'ajoute à la problématique la difficulté d'interprétation de la PL chez les sujets VIH+ (non développé ici).

² Le but est d'éliminer une neurosyphilis asymptomatique, bien que le bénéfice soit marginal et le besoin minimal car le risque de développer une neurosyphilis symptomatique avec le traitement parentéral standard semble faible chez ces patients, même s'il a été décrit.

Au total, selon le groupe de travail :

- en dehors de l'infection à VIH, les indications de la PL sont celles du CDC reprises également par les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (signes neurologiques, oculaires, tertiaires non neurologiques et échec du traitement). Son indication systématique dans les syphilis tardives éventuellement en fonction du taux des TNT n'est pas consensuelle ;
- les indications de la PL chez le sujet VIH+ ne font pas consensus et les données de la littérature ne permettent pas de trancher. Des pratiques hétérogènes sont observées : de la PL systématique à l'absence systématique de PL, et ce parfois en fonction de l'ancienneté de la syphilis (dans les syphilis tardives uniquement pour certains).

Syphilis et VIH

Effets de la co-infection par le VIH sur l'évolution de la syphilis

Ils font débat. Les recommandations et articles de synthèse analysés font état de cas cliniques et d'études critiquables suggérant que le VIH serait susceptible de modifier l'histoire naturelle de la maladie :

- en entraînant des résistances au traitement classique par benzathine pénicilline (rechutes sérologiques plus fréquentes, taux plus faible d'élimination du tréponème) ;
- en accélérant l'évolution de la maladie, notamment vers la neurosyphilis, la syphilis oculaire, voire vers l'apparition de gomme cutanées, osseuses ou viscérales ;
- en provoquant des formes cliniques inhabituelles : chancres multiples et extensifs, lésions cutanées ulcérées, neurosyphilis inhabituelle avec encéphalite ou artérite cérébrale, uvéites.

Selon le document comparatif de l'OMS (9) :

- cette controverse repose sur la publication de cas cliniques et donc possiblement sur un biais de publication ;
- les essais comparant l'efficacité des traitements chez les sujets VIH+ et VIH- ne montrent pas de différence significative en termes de séquelle et de rechute.

Selon Golden *et al.* (30), le risque d'évolution défavorable de la syphilis liée à la co-infection par le VIH a été largement surestimé. Selon les auteurs, elle ne peut être exclue du fait d'une étude prospective, d'effectif insuffisant (n = 101), et sans information sur le taux de CD4 suggérant une augmentation du nombre de chancres multiples, à cicatrisation tardive, d'anomalies du LCR et de rechutes sérologiques (mais avec un seul cas d'échec thérapeutique au sens clinique). À la

demande du groupe de travail, est rapportée l'étude comparative du CDC ayant fait l'objet de deux publications distinctes (31,32). Il s'agissait d'une étude prospective (n = 541), menée entre 1991 et 1994, multicentrique, contrôlée et randomisée comparant un groupe recevant un traitement standard à un groupe recevant un traitement renforcé (benzathine pénicilline 2,4 MU vs idem + amoxicilline et probénécide pendant 10 jours) et ce chez des sujets VIH+ (n = 101, 18,7 %) et VIH- atteints de syphilis précoces non traitées avec 1 an de suivi.

La première publication par Rolfs *et al.* (31) s'intéressait à la réponse clinique et sérologique au traitement. Le grand nombre d'hypothèses testées dans cette étude incite à la plus grande prudence quant à l'interprétation des résultats vu l'augmentation importante du risque alpha (risque de conclure positivement à tort) qu'elles génèrent. Les résultats significatifs sont rapportés pour information. La réponse clinique au traitement (disparition du chancre ou de l'éruption) n'était pas significativement différente en fonction du traitement ou du statut VIH. Les échecs sérologiques au traitement étaient plus fréquents chez les sujets VIH+ mais uniquement dans le groupe des syphilis primaires (OR- IC 95 % = 7,6 [1,3-44,2]). Ils ne dépendaient pas du type de traitement. Le seul cas d'échec clinique au traitement était survenu chez un patient VIH+. Un cas de réinfection était retenu chez un patient VIH-. Le tréponème était retrouvé dans le LCR, à l'inclusion, par PCR et ou culture sur testicule de lapin, chez 32 patients sur 131 testés (24 %), sans association avec le statut VIH et le taux d'échec sérologique au traitement. Au total, la moins bonne réponse sérologique chez les patients VIH+ suggérée par cette étude mérite d'être confirmée car elle n'est retrouvée que dans un sous-groupe (syphilis primaire). Les échecs cliniques sont très rares avec le traitement classique sans qu'il soit possible de dire s'ils sont plus fréquents chez les sujets VIH+. Le traitement renforcé n'améliore pas l'efficacité. La présence de tréponème dans le LCR (1/4 des cas) n'est pas prédictive des échecs de traitement. Les auteurs concluaient que le traitement recommandé pour les syphilis précoces était adapté pour la plupart des patients, qu'ils soient VIH+ ou VIH-.

La seconde publication par Rompalo *et al.* publiée en 2001 (32) s'intéressait à la présentation clinique. Le grand nombre d'hypothèses testées dans cette étude incite de la même façon à la plus grande prudence quant à l'interprétation des résultats. Les résultats significatifs sont rapportés pour information. Le nombre médian de chancres (syphilis primaire [n = 139, 25 VIH+/ 114 VIH-] : médiane 2 vs 1, p < 0,05) et le pourcentage de patients présentant des chancres multiples (syphilis primaire 67 % vs 32 %, p < 0,05) étaient significativement plus importants chez les sujets VIH+, de même que le titre médian de RPR en phase secondaire (n = 253 : 1/256 vs 1/128, p < 0,05). Aucune autre différence significative n'était notée en termes de manifestations cliniques entre les patients VIH+ et VIH-, notamment pour ce qui est des signes neurologiques et des anomalies du LCR. De plus, la présence de signes neurologiques n'était pas associée, en analyse multivariée, à un taux d'échec thérapeutique plus élevé à 6 mois.

Au total, dans l'état actuel des données publiées et en fonction de son expérience, le groupe de travail considère qu'il n'est pas possible de retenir la notion de gravité particulière de la syphilis chez les patients VIH+, notamment en termes de risque de neurosyphilis.

Effets de la syphilis sur la transmission du VIH

Ils sont traités dans la partie « épidémiologie » du rapport.

Chronologie

L'évolution de la maladie peut être très variable d'un patient à l'autre (1).

La chronologie des différentes phases décrites dans les références analysées est rapportée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Chronologie et durées des différentes phases de la syphilis.

	<i>European guideline</i> 2001 (18)	BEH 2001 (22)	Rapport québécois 2003 (2)	Revue du praticien, 2004 (19) (21)	UK <i>guidelines</i> 2002 (16,17)	Syphilis, Finlande 2004 (10)	JAMA, 2003 (30)	<i>Clinics in Dermatology</i> , 2005 (24)	Lignes directrices canadiennes 1998, 2006 (7,8)
Phase primaire	Incubation	10 à 90 j	10 à 100 j 3 s en moyenne	10 à 90 j Le plus souvent environ 3 s	Durée très variable 3 s en moyenne Durée : quelques s	3-4 s	21j approx. 10 à 90 j	3-90 j	10-90 j (7) 3s (3 à 90 j) (8)
	Chancre		Durée : 3 à 6 s	Durée : 3 à 8 s				Durée : 3-4s	
	Adénopathies								
Phase secondaire	Incubation	3 à 6 s après l'apparition du chancre	3 m en moyenne après le rapport contaminant	Dans les s suivant le chancre qui peut être guéri ou non (phase primo-secondaire)		6-8 s après l'exposition	Typiquement, 4 à 10 s après l'apparition du chancre	5-7 s après la disparition du chancre	4-10 s après stade primaire (7) 2 à 12 s (2 s à 6 m) (8)
	1^{re} floraison		Durée : 15 j en moyenne	3 m après l'inoculation	6 s après le chancre		Durée : qqs j à 2-3 s		
	2^e floraison			6 m après l'inoculation	3 à 6 m après le chancre	2 a après l'infection			
	Durée	Les manifestations secondaires peuvent récidiver jusqu'à 2 a après l'inoculation	2 à 3 a	3 à 12 s					

Tableau 4 (suite). Chronologie et durées des différentes phases de la syphilis.

	European guidelines 2001 (18)	BEH 2001 (22)	Rapport québécois 2003 (2)	Revue du praticien, 2004 (19) (21)	UK Guidelines 2002 (16,17)	Syphilis, Finlande 2004 (10)	JAMA, 2003 (30)	Clinics in Dermatology, 2005 (24)	Lignes directrices canadienne 1998 (7,8)
Phase tertiaire			Après 10 à 30 a d'évolution	Plusieurs années après le chancre		Après 10-30 a	Σ CV : 20-30 a Gommes : 1-46 a	Σ CV : 10-30 a après infection initiale Gommes : 1-46 a après la phase II, surtout avant 15 a	10-30 ans (7) Σ CV : 10-30 a Gommes : 1-46 a (15 a le plus souvent) (8)
	Méningite aiguë			Phase II			NS précoce : quelques s à année après la phase I		< 2 a à 20 a
	Méningite chronique			Après 3 à 10 a					
Neuro-syphilis (NS)	Σ vasculaire cérébrale			Après 1 à 12 a en moyenne			NS tardive : plusieurs années à décennies après la phase I	4-10 a (pic à 7 a) après l'infection	
	Paralysie générale			Après 10 à 15 a			2-30 a	5-25 a	
	Tabès			Après 15 à 20 a			3-50 a	5-25 a	

I.1.3. Cohortes historiques

Deux grandes cohortes historiques - série d'Oslo et série USPHS-Tuskegee - fournissent des informations à propos de l'histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement. Ces cohortes sont comparées dans la revue publiée en 1972 par Termini et Music (26). Les données rapportées ci-dessous sont issues de cette revue, sans analyse des articles sources.

La série d'Oslo était constituée initialement par 2 181 patients ayant une syphilis primaire ou secondaire et hospitalisés dans le même service à Oslo entre 1890 et 1910. Ces patients n'ont reçu aucun traitement. Entre 1925 et 1927, Bruusgaard a pu colliger les données de 473 de ces patients (309 encore en vie, durées d'évolution de la syphilis allant de 3 à 40 ans).

Les limites des conclusions obtenues à partir de cette analyse étaient :

- l'absence de représentativité des patients initialement inclus dans la cohorte, les patients inclus présentant probablement des formes plus sévères. La population étudiée était de façon prédominante issue de classes modestes norvégiennes et composée de 2 femmes pour un homme du fait de l'organisation du service ;
- l'absence de sélection par randomisation des patients inclus dans l'échantillon de la cohorte analysé par Bruusgaard ;
- l'absence d'information sur d'éventuels traitements après 1910 (l'arsphenamine étant devenue disponible) ;
- la qualité discutable des informations obtenues pour certains patients sur le simple interrogatoire ;
- seuls 40 patients décédés ont été autopsiés ;
- seuls quelques patients ont eu une ponction lombaire au cours du suivi.

Les résultats obtenus étaient :

- syphilis tardive bénigne (gommés) : 12 % ;
- syphilis cardio-vasculaire : 13 % ;
- neurosyphilis : 9 % ;
- syphilis latente : 14 % ;
- décès par syphilis autre que cardio-vasculaire ou neurologique : 1 % ;
- guérison spontanée : 28 % ;
- décès pour une autre cause que la syphilis : 23 %.

En 1955, Gjestland a publié une réanalyse de la population initiale avec poursuite du suivi jusqu'en 1949-1951. 259 patients étaient encore en vie et 216 (84 %) étaient réexaminés. 16,6 % des patients avaient reçu un traitement, considéré rétrospectivement comme inefficace sur la syphilis. Pour les analyses de mortalité, la population étudiée était comparée à une population contrôle sélectionnée à Oslo entre 1890 et 1910.

Les limites des conclusions obtenues à partir de cette analyse étaient :

- la possibilité de cas de réinfection parmi les cas de rechute de syphilis secondaires. Ce biais n'est pas retenu par le groupe de travail qui considère qu'un patient infecté est réfractaire à une nouvelle infection ;
- le doute sur la validité du diagnostic initial en l'absence de sérologie et d'examen direct disponible en 1890-1910 ;
- l'absence d'autopsie de tous les patients décédés susceptible de sous-estimer la fréquence de certaines complications, notamment cardio-vasculaires.

Les résultats obtenus étaient :

- Taux de rechutes cliniques en phase secondaire : 23,6 %
 - sans relation avec le sexe et l'âge ;
 - multiples dans 1/4 des cas ;
 - 2/3 dans les 6 premiers mois et 90 % dans la première année.
- Syphilis cardio-vasculaire : 10,4 %
 - H : 13,6 %, F : 7,6 % ;

- insuffisance aortique : 4,6 % (H : 7,3 %, F : 3,3 %), anévrisme aortique : 2,3 % (H : 3,6 %, F : 1,5 %), aortite non compliquée : 2,8 % (H : 2,6 %, F : 2,9 %), sténose ostiale : 0,5 % (H : 0,7 %, F : 0,3 %), aortite à l'autopsie : 0,2 % (H : 0,7 %, F : 0%) ;
- le plus souvent après 30 à 40 ans d'évolution.
- Neurosyphilis symptomatique : 6,5 % (H : 9,4 %, F : 5 %)
 - 70 % décédés, dont 2/3 de leur neurosyphilis ;
 - syphilis méningo-vasculaire diffuse : 2,3 % (H : 3,6 %, F : 1,7 %), paralysie générale : 2,1 % (H : 3 %, F : 1,7 %), tabès : 1,9 % (H : 2,5 %, F : 1,4 %), gommès cérébrales : 0,2 % (H : 0,3 %, F : 0,2 %).
- Syphilis tertiaire bénigne (gommès) :
 - H : 16 %, F : 21 % (différence significative) après 35 ans ;
 - apparition entre 1 et 46 ans, majoritairement avant 15 ans ;
 - indépendant de l'âge au moment de l'infection.
- Mortalité :
 - surmortalité au sein de la population atteinte au-delà de ce que les complications de la syphilis peuvent expliquer (possible problème de sélection de la population contrôle selon Gjestland ou facteurs de mortalité liés à la maladie et non identifiés) ;
 - syphilis responsable de 15 % des décès chez l'homme (2^e position après la tuberculose), 8 % chez la femme (5^e rang).
- Au total, pour 100 patients :
 - 13 syphilis tertiaires bénignes ;
 - 15 syphilis cardio-vasculaire ou neurosyphilis ;
 - 72 syphilis sans manifestation sévère ;
 - sur-risque chez l'homme de manifestations sévères.

La série USPHS-Tuskegee a été constituée en 1933 aux États-Unis, en Alabama, par le suivi de 412 hommes de race noire, séropositifs pour la syphilis, et ayant présenté des signes cliniques (syphilis latente) et a été comparée à un groupe contrôle (n = 204) apparié sur l'âge, le sexe et l'environnement. Les résultats de cette série, qui pose des problèmes éthiques, ont été peu analysés et diffusés. La dernière évaluation remonte à 1964 et montrait :

- décès :
 - à 30 ans : 59 % vs 45 % (perdu de vue 20% dans chaque groupe),
 - à 20 ans : 40 % vs 27 %,
 - à 12 ans 25 % vs 14 % ;
- sur les 90 patients vivant en 1964 (86 ayant reçu des traitements antisyphilitiques) :
 - 7 syphilis cardiovasculaires,
 - 3 neurosyphilis,
 - 1 syphilis tertiaire bénigne (gommès).

I.1.4. Article de modélisation de la dynamique de transmission

Garnett *et al.* ont développé un modèle mathématique visant à décrire la dynamique de transmission de la syphilis (27). Pour construire ce modèle, ils se sont fondés sur une analyse de la littérature concernant l'histoire de la maladie. Les résultats de cette analyse sont rapportés ci-dessous sans référence aux articles sources.

En l'absence de traitement se succèdent :

- une période de susceptibilité à la maladie correspondant au début de la période d'activité sexuelle ;
- la contamination ;

- l'incubation. Sa durée a été analysée à partir de deux types d'études : inoculation au sujet sain (29 cas) et série de cas (série de Fournier) avec date de contamination connue (45 cas). Les résultats sont significativement différents entre ces deux types d'études et sont présentés en analyse de survie. La durée de la phase d'incubation est très variable d'un individu à l'autre et peut être exprimée de la façon suivante :
 - 9 à 41 jours après inoculation (médiane : 26 jours, moyenne 25 jours, approximativement 80 % des cas entre 20 et 40 jours),
 - 17 à 70 jours dans la série de Fournier (médiane : 29 jours, moyenne : 31 jours, approximativement 90 % des cas entre 20 et 40 jours).Une seconde étude d'inoculation (8 cas) fournit les résultats suivants :
 - 18,6 à 28,7 jours en moyenne en fonction de la taille de l'inoculum.L'ensemble des données disponibles suggère un possible rôle de la taille de l'inoculum et de la nature des lésions au site d'inoculation ;
- la phase primaire (signes locaux au point d'inoculation) ;
- la phase de latence post-phase primaire n'est pas obligatoire. Dans une série de 857 patients, le chancre était présent au début des manifestations secondaires dans 19,3 % des cas avec une forte variabilité liée au sexe (hommes : 27,4 %, femme : 10,9 %) et à la race (hommes blancs : 32 % vs hommes noirs : 24%, femmes blanches : 18,6 % vs femmes noires : 4,9 %). Les conséquences en termes de contagiosité - en phase primaire selon que le chancre a cicatrisé ou non et en phase secondaire selon que le chancre est encore présent ou non – ne sont pas connues ;
- la phase secondaire (dissémination de la maladie) spontanément résolutive. Le délai de survenue des symptômes secondaires après le début de la phase primaire a été analysé à partir des deux premières études citées ci-dessus (15/29 cas d'inoculation, 45 cas de la série de Fournier). Il n'existe pas de différence significative entre les deux études :
 - 10 à 130 jours dans l'étude d'inoculation (médiane : 30 jours, moyenne : 47 jours, approximativement 80 % entre 20 et 70 jours),
 - 24 à 104 jours dans la série de Fournier (médiane : 44 jours, moyenne : 46 jours, approximativement 90 % entre 30 et 60 jours),
 - absence de corrélation avec la durée de l'incubation initiale dans l'étude d'inoculation.Selon les données de la série d'Oslo, la durée de la phase secondaire allait de 1 à 12 mois (moyenne : 3,6 mois) ;
- la phase de latence post-phase secondaire. Elle peut être entrecoupée de récurrences secondaires (23,6 % des cas dans la série d'Oslo – 2 récurrences dans 4,4 % des cas, 3 récurrences dans 0,8 % des cas – 90 % dans l'année suivante – selon les auteurs la distinction entre rechute et réinfection ne peut cependant être faite, selon le groupe de travail, la réinfection n'est pas possible en l'absence de traitement). On distingue la phase précoce puis tardive (distinction artificielle fondée sur le risque de récurrence et sur les hypothèses de modification de la vitesse de réplication du tréponème justifiant des traitements différents). Elle est de longueur très variable ;
- la phase tertiaire, non obligatoire, caractérisée principalement par la neurosyphilis, la syphilis cardio-vasculaire et les gommés, principales causes de morbidité liée à la maladie. Dans la série d'Oslo, pour un suivi de 35 ans :
 - syphilis tertiaire bénigne : 1 homme sur 6, 1 femme sur 5,
 - syphilis cardio-vasculaire : 14 % des hommes, 8 % des femmes,
 - neurosyphilis : 9 % des hommes, 5 % des femmes,
 - décès : lié directement à la syphilis pour 11 % des décès observés.

En l'absence de traitement les sujets restent infectés au long cours (même s'ils ne sont pas contagieux ou malades).

En cas de traitement, les patients guérissent. Mais la question de l'existence d'une immunité acquise résiduelle n'est pas réglée. Cette immunité existe-t-elle ? Chez quel pourcentage de patients ? Est-elle plus fréquente en cas de traitement tardif ? Est-elle réversible avec le temps ? Au bout de combien de temps ? Est-elle protectrice ? Atténue-t-elle les symptômes en

cas de réinfection ? Les études disponibles (études chez l'animal, inoculation chez le volontaire sain) ne sont pas détaillées ici car elles ne permettent pas de répondre à ces questions. Ainsi, après traitement, les patients peuvent soit retourner au stade de susceptibilité en l'absence d'immunité acquise et de poursuite de l'activité sexuelle, soit sortir de ce groupe en cas d'immunité acquise. Si cette dernière est considérée comme réversible, un retour à un état de susceptibilité est possible. Les patients sortent du groupe de susceptibilité en cas de cessation de leur activité sexuelle. L'hypothèse retenue par les auteurs est celle d'une immunité acquise temporaire en cas de traitement à un stade tardif (phase de latence). Un article récent de la même équipe (33) analysé plus bas retient, sur des arguments épidémiologiques comparatifs avec les infections à gonocoque, l'existence probable d'une immunité acquise. **Ces conclusions ne sont pas retenues par le groupe de travail qui considère que cette question n'est pas tranchée en l'état actuel des connaissances.**

L'histoire naturelle de l'individu « moyen » retenue dans le modèle est :

Incubation primaire	Incubation secondaire	Phase secondaire	Phase de latence
25 j	46 j durée moyen du chancre : 12 j	3,6 mois	ND

Concernant la contagiosité, deux types d'études ont été analysées : suivi de partenaires sexuels de sujets infectés et études prospectives de traitement prophylactique de sujets contacts comportant un groupe placebo :

Les études de suivi sont au nombre de 5. Leurs résultats sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 . Taux de transmission de la syphilis dans les études de suivi de partenaires de cas index.

Étude	Date	Lieu	Cas index (n)	Contacts suivis (n)	% de contacts infectés
N°1	< 1933	Virginie	119	93	80 %
N°2	1937-39	Nashville			
Total			824	692	77 %
Σ I ou II (index)			204	348	75 %
ΣLP (index)			100	127	65 %
ΣLT (index)			520	217	88 %
N°3	1941-45	Chattanooga			
Total			ND	2 371	59 %
Σ I ou II (index)			ND	927	64 %
ΣLP (index)			ND	1 444	56 %
N°4	< 1983	Londres et Brighton			
Total			99	127	51 %
Homosexuels			76	98	49 %
Hétérosexuels			23	29	58 %
N°5	1988	Franceville - Gabon	99	44	18 %

Σ I ou II (index) : syphilis primaire ou secondaire chez le cas index- ΣLP (index) : syphilis latente précoce chez le cas index - ΣLT (index) : syphilis latente tardive chez le cas index

Des biais d'interprétation incitent à la prudence dans l'analyse de ces études : risque de surestimation du risque de transmission du fait que l'un des partenaires a contaminé le sujet index et non l'inverse, ce qui n'est pas clairement pris en compte dans ces études ; risque de sous-estimation lié à la prise en compte de périodes incluant la phase non infectieuse de la maladie.

- Les études prospectives avec groupe placebo sont au nombre de 3. Une étude rapportait un taux de transmission de 9,2 % à 3 mois (16/182) pour des sujets exposés dans les 3 mois précédents à une syphilis infectieuse. Une étude rapportait un taux de transmission de 28 % à 3 mois (16/57)

chez des sujets exposés dans les 30 derniers jours et ne présentant pas de signe clinique ou sérologique de syphilis (soit un facteur important de sous-estimations du taux). Une étude rapporte un taux respectivement de 62,7 % et 61,8 % chez des sujets exposés « récemment » à une syphilis primaire et à une syphilis secondaire (sans critère d'exclusion en cas de signe de syphilis). La définition des syphilis primaire et secondaire n'était pas claire.

Les études analysées n'enregistraient pas le nombre de rapports sexuels et fournissent des taux par partenaire contaminé et non par rapport sexuel potentiellement contaminant.

La contagiosité en phase de latence précoce ne peut être affirmée, dans la mesure où, dans l'étude le suggérant, les sujets contacts pouvaient avoir été contaminés plus précocement en phase primo-secondaire ou avoir été la source de contamination du sujet index.

La différence de contagiosité de l'homme vers la femme ou inversement ne peut être déterminée pour la syphilis. En effet l'interprétation des sex-ratios fait également intervenir la difficulté diagnostique différente dans les deux sexes et le rôle des rapports homosexuels masculins.

Conclusion

La syphilis est une infection systémique sexuellement transmissible (IST) à *Treponema pallidum*.

Transmission

La syphilis acquise se transmet principalement par voie sexuelle (plus rarement par un baiser, inoculation par aiguille, transfusion ou greffe). Tous les contacts avec les muqueuses, qu'ils soient réceptifs ou insertifs, sont considérés comme très contagieux, notamment les rapports sexuels bucco-génitaux. Les lésions cutanées ne seraient contagieuses qu'en cas de rupture de la barrière épidermique. Les seuls chiffres identifiés concernent la contagiosité globale par partenaire, sans tenir compte du nombre et de la nature des rapports. La contagiosité en fonction de la nature exacte des lésions présentes au moment du rapport n'est pas connue. Cette contagiosité est évaluée entre 50 et 75 % selon la plupart des études en cas de rapports avec un sujet atteint de syphilis primaire, secondaire ou latente précoce (du fait d'un risque de récurrence des manifestations secondaires), soit dans les 1 à 2 ans suivant l'infection. Le risque de contagion disparaît au-delà.

Classification

La maladie fait se succéder plusieurs phases : primaire, latente primaire, secondaire (non obligatoire), latente secondaire et tertiaire (non obligatoire). La classification internationale distingue la syphilis précoce correspondant aux phases primaire, secondaire et latente de moins d'un an (ce délai ne pouvant, en pratique, être déterminé qu'en cas de séroconversion documentée, de symptômes de syphilis primaire ou secondaire identifiés ou de contact connu) et la syphilis tardive correspondant aux syphilis latentes de plus d'un an (ainsi que de durée indéterminée) et aux syphilis tertiaires. L'intérêt, non démontré, de cette classification consiste à distinguer une entité contagieuse et relevant d'un traitement plus court d'une entité non contagieuse et relevant d'un traitement prolongé.

Signes cliniques – Fréquence - Chronologie

Les manifestations cliniques sont nombreuses et peuvent prendre des aspects extrêmement variables et non spécifiques, notamment en phase secondaire. Le diagnostic clinique est donc difficile et ce d'autant que la plupart des praticiens n'ont jamais été confrontés à la maladie dans les dernières décennies. Se succèdent :

- la syphilis primaire comportant une phase d'incubation asymptomatique après le contact, de durée variable (de 3 jours à 3 mois, le plus souvent environ 3 semaines selon les recommandations internationales, 25 à 30 jours en moyenne selon les études avec plus de 80 % des patients entre 20 et 40 jours, la durée étant susceptible de dépendre de la nature de la lésion contaminante). Elle est caractérisée par l'apparition d'un chancre au point d'inoculation du tréponème qui évolue vers une régression spontanée en quelques

semaines (3 à 8 semaines). Le chancre peut passer inaperçu du fait des localisations cachées (pharyngée, ano-rectale, cervicale, vaginale) ou être négligé du fait de la régression spontanée des lésions, permettant ainsi l'évolution vers les stades ultérieurs de la maladie et la poursuite de la transmission de la maladie ;

- la syphilis secondaire liée à la dissémination bactériémique du tréponème et comportant des signes cutanéomuqueux très polymorphes ainsi qu'une atteinte multiviscérale parfois grave (atteinte neurologique : médullaire et nerfs crâniens, oculaire, cochléovestibulaire, hépatique). Elle n'est pas systématique et surviendrait chez un quart à un tiers des patients non traités au stade primaire. Le chancre peut être guéri (phase secondaire pure faisant suite à une phase de syphilis latente primaire) ou non (phase primo-secondaire dans environ 20 % des cas). Selon les recommandations, elle survient 3 à 10 semaines après l'apparition du chancre, 5-7 semaines après la disparition du chancre, 6 à 12 semaines après l'infection. D'après les études disponibles elle surviendrait 10 à 130 jours après l'apparition du chancre, après 46-47 jours en moyenne, et entre 20 et 70 jours pour plus de 80 % des patients. Selon les données de la série d'Oslo, la durée de la phase secondaire va de 1 à 12 mois (moyenne : 3,6 mois). Le diagnostic peut ne pas être porté du fait du grand polymorphisme des lésions aboutissant à la phase de latence secondaire (ou phase asymptomatique) définie par l'absence de signe clinique (y compris l'absence d'anomalie du LCR pour certains) et des tests sérologiques positifs. En l'absence de traitement, des rechutes sont cependant possibles et surviendraient dans environ 25 % des cas, parfois multiples (1/4 des cas), dans les 4 premières années, mais le plus souvent au cours de la première année (90 %).

- La syphilis tertiaire ne surviendrait que dans 10 % à 40 % des cas de syphilis non traitées et serait actuellement exceptionnelle, notamment du fait des traitements fréquents par pénicilline pris pour une autre raison que la syphilis. Elle comporte trois types principaux de manifestations cliniques : les gommages, la syphilis cardio-vasculaire et la neurosyphilis. Les complications cardio-vasculaires et neurologiques sont parfois classées en syphilis quaternaire. La syphilis cardio-vasculaire est décrite 10 à 30 ans après l'infection, les gommages 1 à 46 ans après l'infection, souvent avant 15 ans. Selon la principale cohorte historique de syphilis non traitées avec un recul de 35 ans, environ 1/3 des syphilis non traitées évoluent vers des manifestations tertiaires sévères (pour moitié neurologiques et pour moitié cardio-vasculaires) et environ 2/3 ne présentent pas de complications sévères.

- La neurosyphilis est parfois considérée comme une entité à part entière. Une atteinte neurologique peut être rencontrée à tous les stades de la syphilis. Son diagnostic est souvent difficile, notamment à l'ère des antibiotiques, responsables de tableaux atypiques. Des études expérimentales indiquent que la contamination du LCR par le tréponème est probablement présente chez une majorité de patients et que des anomalies du LCR sont fréquentes sans que l'évolution se fasse nécessairement vers une neurosyphilis symptomatique.

Les manifestations rencontrées peuvent emprunter aux 5 tableaux classiquement décrits mais souvent intriqués de :

- neurosyphilis asymptomatique : il s'agit d'anomalies isolées du LCR qui seraient rencontrées en l'absence de traitement, dans environ 20-30 % des cas en phase primaire, 25-40 % en phase secondaire, et 20 %, 13 % et 6 % à 3, 10 et 20 ans avec un pic de prévalence situé 1 à 2 ans après l'infection. Le taux d'évolution vers une neurosyphilis, en l'absence de traitement est très variable selon les séries (de 6 % à 87 %) ;
- méningite aiguë survenant en phase primo-secondaire avec une fréquence rapportée entre 0,5 et 1,4 % des cas de syphilis non traitées ;
- accident vasculaire cérébral survenant souvent plusieurs années après le chancre (1 à 12 ans) avec un pic de fréquence entre 4 et 7 ans et qui concernerait 3 % des syphilis non traitées ;
- atteinte parenchymateuse et méningée chronique : paralysie générale dont le pic d'incidence se situe entre 10 et 20 ans après le chancre (décrite entre 2 et 30 ans) et

tabès, manifestation la plus tardive (15 à 25 ans après l'infection, décrite entre 3 et 50 ans). Les pourcentages de patients touchés sont estimés respectivement à 2-5 % et 2-9 % en l'absence de traitement ;

- syndrome tumoral lié aux gommages cérébrales, anomalie la plus rare.

Sont souvent rattachées à la neurosyphilis les atteintes oculaires (antérieures, postérieures et névrite optique, atrophie optique).

Les délais de survenue de ces anomalies n'étant pas les mêmes, on distingue classiquement la neurosyphilis précoce et la neurosyphilis tardive. La neurosyphilis précoce survient de quelques semaines à quelques années après les manifestations primaires et peut coexister avec des signes primo-secondaires. Elle touche le LCR, les méninges et les vaisseaux cérébraux plus souvent que le parenchyme cérébral ou spinal : méningite avec ou sans atteinte des nerfs crâniens et atteinte oculaire, AVC. Elle serait symptomatique chez 5 % des patients non traités. La neurosyphilis tardive survient de nombreuses années à plusieurs décennies après la phase primaire et comporte des atteintes méningées chroniques ou parenchymateuses : paralysie générale, tabès.

La notion d'immunité acquise post-infectieuse (existence, efficacité, durée) n'est pas démontrée, reste discutée et est fortement mise en doute par certains membres du groupe de travail. La guérison spontanée ne semble pas possible. La réinfection en l'absence de traitement non plus (avis du groupe de travail).

L'effet de la co-infection par le VIH sur l'histoire naturelle de la maladie est débattue mais ne semble pas modifier de façon significative le pronostic de la maladie.

I.2. La syphilis congénitale

I.2.1. Sources bibliographiques

L'analyse des recommandations analysées dans le paragraphe précédent a été complétée par l'analyse des documents spécifiques suivants :

- rapport de l'Institut national de santé publique du Québec 2006 (34) sur le dépistage de la syphilis chez la femme enceinte ;
- revue de littérature non systématique par Singh et McCloskey, 2001 (35) ;
- une revue de littérature non systématique publiée dans le numéro du Bulletin de l'OMS 2004 dédié à la syphilis congénitale (36) ;
- un avis d'auteur, 2002 (37).

I.2.2. Transmission

La syphilis congénitale est la conséquence du passage transplacentaire du tréponème. La contamination lors de l'accouchement au contact de lésions génitales ou de sang maternel serait également possible (8). Pour le groupe de travail, cette situation sort du cadre de la syphilis congénitale à proprement parler, *i.e.* de la syphilis d'emblée secondaire transmise par voie hématogène pendant la grossesse, et entre dans le cadre d'une syphilis acquise au moment de la naissance par voie cutanée. L'allaitement, sauf cas de lésion cutanée mammaire, n'est pas un vecteur de transmission (35).

Le mécanisme de transmission n'est pas élucidé. En effet, une idée communément admise était que la transmission ne pouvait se faire que tardivement au deuxième trimestre après 20 semaines de gestation, du fait de l'existence d'une barrière cytotrophoblastique en début de grossesse (cellules de Langhans). Des études récentes, avec amniocentèse, culture et PCR, montrent des cas de transmission à 14 semaines voire à 9 semaines de gestation (35,38) ainsi que la persistance de la barrière cytotrophoblastique incriminée tout au long de la grossesse. Cependant, selon les dernières recommandations *britanniques* 2006 (38) il n'y aurait pas d'infection du fœtus avant 16 à 20 semaines d'aménorrhée.

En l'absence de traitement, le risque de contamination du fœtus serait d'autant plus élevé que la syphilis maternelle serait récente (7) (risque beaucoup plus élevé si la mère présente une syphilis primaire, secondaire ou latente précoce non traitée pendant la grossesse qu'une syphilis tardive (8)).

Selon la revue de littérature du bulletin de l'OMS 2004, en cas de traitement, le risque est également augmenté lorsque le titre du VDRL est plus élevé ($\geq 1/16$) et que l'intervalle entre le traitement et l'accouchement est plus court (< 4 semaines).

Les estimations du risque varient selon les sources :

Tableau 6 . Risque de contamination du fœtus, en l'absence de traitement, selon les recommandations et revues analysées.

Source	Risque
Québec 2006 (34)	Σ I, II : 80 %, Σ LP : 50 %, Σ LT et III : 13 %
OMS 2005 (39)	Σ précoce évolutive : 2/3
Mandelbrot <i>et Marcollet 2004</i> (21)	Σ I : 90 %, Σ II : 50 %, Σ LP : 40 %, Σ LT : 10 %
Québec 2003 (2)	Σ I, II ou LP : 50 %
Golden <i>et al.</i> 2003 (30),	Possible lors des phases primaires, secondaires et latente tardive
Europe 2001 (18) et UK 2004 (16)	Σ précoce : 70-100 %
CSHPF 2001 (3)	Transmission mère – enfant +++ Seulement 25 à 30 % d'enfants strictement normaux à la naissance si la mère a une syphilis évolutive
Canada 1998, 2006 (7,8)	Σ I, II ou LP : de l'ordre de 50 %

I.2.3. Classification

L'OMS (13), les recommandations britanniques (16,17) et les Lignes directrices canadiennes (8) distinguent deux types de syphilis congénitales :

- la syphilis congénitale précoce : survenant pendant les 2 premières années de vie ;
- la syphilis congénitale tardive : se manifestant après 2 ans de vie ou plus (souvent à la puberté selon Singh et McCloskey (35)).

I.2.4. Signes cliniques

Les données de littérature sur les conséquences fœtales et néonatales d'une syphilis maternelle non traitée sont peu nombreuses (36). Ces conséquences peuvent être facilement prévenues par le traitement précoce et approprié de la femme enceinte. En l'absence de traitement ou en cas de traitement inapproprié (durée de traitement trop court pour le stade, traitement autre que la pénicilline : cf. chapitre traitement), les conséquences peuvent être dramatiques. Elles sont très variables en fonction du stade de la syphilis maternelle, de l'âge gestationnel, du traitement reçu et de la réponse immunitaire (36).

Complications :

- Mortalité fœtale (avortement spontané et mort fœtale *in utero*) et périnatale :
 - 40 % selon l'USPSTF (11,12) ;
 - 39 % en cas de syphilis primaire ou secondaire de la mère selon les dernières recommandations québécoises 2006 (34) : 25 % d'avortements spontanés et 14 % de décès néonataux, 14 % (respectivement 12 et 2 %) en cas de syphilis latente ;
 - 33 % d'avortements spontanés selon les recommandations européennes (18) et britanniques (16) ;

- 40 % de mortalité fœtale, 20 % de mortalité périnatale (et 20 % d'infections sévères) selon le bulletin de l'OMS 2004 (40) ;
- les études rapportées par Singh et McCloskey (35) rapportent également des taux de mortalité périnatale de 40 % (30 % d'enfants mort-nés et 10 % de décès néonataux) ainsi qu'un taux de handicap mental de 40% dans une étude (soit un taux de nouveau-nés normaux de 20 %). Une étude sud-africaine rapporte un risque de mortalité et de prématurité de 50 % en cas de syphilis précoce, de 40% en cas de syphilis latente précoce et de 10% en cas de syphilis tardive.
- Prématuré et retard de croissance (10-40 %) (36).
- Syphilis congénitale. Le nouveau-né peut naître avec symptômes mais aussi sans symptôme et développer ultérieurement une syphilis congénitale, ce qui rend le diagnostic souvent difficile, et ce d'autant que les signes cliniques sont souvent non spécifiques (36). On distingue :
 - la syphilis congénitale précoce correspondant à une forme d'emblée secondaire septicémique, contagieuse et de mauvais pronostic. Elle peut se manifester notamment par des éruptions cutanées (syphilides papuleuses, lésions vésiculo-bulleuses ; 40% (36)), des lésions muqueuses, des lésions fissuraires des lèvres, une rhinite hémorragique, une ostéochondrite (responsable d'une pseudoparalysie ; 34-57 %) (36), une périostite (75-100 %) (36), une hépatosplénomégalie (33-100 %) (36), un ictère, des œdèmes, une ascite, une polyadénopathie, une glomérulonéphrite, une atteinte neurologique et oculaire, une orchite, une ovarite, une hémolyse, une thrombopénie (16), de la fièvre (16 %) (36), des saignements (10 %) (36) ;
 - la syphilis congénitale tardive, qui s'observe plus tardivement (entre 5 et 30 ans) et correspond aux conséquences d'une syphilis latente méconnue à la naissance. Elle peut provoquer des séquelles définitives qui peuvent toucher : les dents (dystrophies dentaires), les yeux (kératite interstitielle, chorioretinite), les oreilles (surdité), le visage (malformations, nez en lorgnette), le système nerveux central (retard mental, épilepsie, paralysie des nerfs crâniens, parésies), les articulations (hydarthrose syphilitique du genou), les os (périostite syphilitique chronique, déformations osseuses) mais aussi des gommès du palais, des affections rénales et hépatiques. Ces manifestations repondent mal au traitement (37).

Au total, les données synthétiques analysées suggèrent que le risque de transmission maternofoetale de la syphilis est très élevé en cas de syphilis précoce évolutive : entre 50 et 100% selon les sources, le plus souvent autour de 70 %. Il n'est plus que de 10 % en cas de syphilis tardive. Le risque d'infection fœtale serait surtout important, après 16 à 20 semaines d'aménorrhée, mais l'absence de risque avant ce terme ne peut être affirmée. Les données analysées montrent l'extrême gravité de la syphilis congénitale tant en termes de mortalité fœtale et néonatale (pouvant atteindre 40 % des cas en phase primaire et secondaire) que de morbidité infantile (risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance, de syphilis congénitale précoce de mauvais pronostic et de syphilis congénitale tardive pouvant comporter des séquelles définitives). Ces conséquences sont évitables par le dépistage et le traitement approprié de la maladie chez la femme enceinte.

I.3. Conséquences pour le dépistage

Il ressort de cette analyse que l'intérêt du dépistage de la syphilis est de deux ordres :

- **individuel, pour le sujet dépisté du fait des risques de complications de la maladie :**
 - **risques de complications secondaires, de fréquence mal documentée, probablement rares (ordre de grandeur : de moins de 1 % à quelques pour cent des patients non traités) mais potentiellement sévères (notamment : atteinte médulaire, des nerfs crâniens, oculaire),**
 - **risques de complications tertiaires (neurologiques et cardio-vasculaires), devenues, semble-t-il, rarissimes à l'ère des antibiotiques mais dont la réémergence dans 10 à 20 ans ne peut être exclue,**

- **risque de syphilis congénitale dont la particulière gravité et le caractère évitable fondent l'essentiel de la problématique de santé publique liée à la syphilis ;**
- **collectif, lié au contrôle de l'épidémie :**
 - **pour la population en activité sexuelle, notamment celle à risque, du fait du risque de contagion en cas de rapport avec un sujet infecté en phase de contagiosité,**
 - **pour les femmes en âge de procréer du fait du risque de syphilis congénitale en cas de contamination pendant la grossesse.**

Le risque de transmission du VIH associé à la syphilis, documenté à l'échelle individuelle pour ce qui est du risque réceptif en cas de présence de lésions génitales (multiplication du risque par 2 à 8), et probable pour ce qui est du risque transmissif, également en cas de lésions génitales et bien que son effet sur l'épidémie d'infection à VIH ne soit pas mesuré, constitue avant tout un argument en faveur de la sensibilisation des populations à risque quant à la nécessité de traitement et de protection des rapports en cas d'ulcération génitale. Le dépistage, par son effet de contrôle de l'épidémie de syphilis, peut cependant diminuer ces situations de transmission du VIH.

Il apparaît enfin que le manque de données sur la fréquence des différentes manifestations cliniques à l'ère des antibiotiques, la contagiosité spécifique aux groupes à risque actuels, ainsi que la grande variabilité d'évolution d'un patient à l'autre, notamment sur la durée et la survenue des différentes phases, ne permettront pas de modéliser l'efficacité des différents scénarios de dépistage possibles.

II. TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Le chapitre repose sur l'analyse des recommandations internationales existantes.

II.1. Introduction

Cette introduction est issue de la revue d'évidence avec comparaison de recommandations par Parkes *et al.* (9).

Il existe un large consensus international sur les traitements les plus efficaces.

La pénicilline par voie parentérale est reconnue par toutes les recommandations comme le traitement de première intention de référence, à tous les stades. Cette recommandation se fonde sur son effet tréponémicide *in vitro*. À cet égard, l'OMS recommande des traitements permettant d'atteindre une pénicillinémie > 0,018 µg/ml. La voie parentérale est préférée car elle permet d'obtenir des taux sériques plus élevés et de contrôler l'observance. Du fait de la longue durée de division du tréponème (30-33 h), les traitements doivent être de durée suffisante. Du fait du risque d'infection du SNC et du fœtus, un passage de la barrière hémato-méningée et hémato-placentaire est nécessaire pour certains patients ce qui explique les différences de traitement en fonction du stade et en cas de grossesse.

Cependant, des différences existent sur de nombreux détails.

Les différences entre les recommandations s'expliquent par le manque de preuve mais aussi par des différences de traditions cliniques, d'acceptabilité des traitements IV, de disponibilité des traitements d'une région à l'autre. Le faible niveau de preuve des études concernant l'efficacité des traitements s'explique par plusieurs difficultés méthodologiques : mauvaise connaissance physiopathologique de la maladie, hétérogénéité des critères diagnostiques, diminution drastique du nombre de cas depuis l'avènement des essais randomisés, difficulté d'interprétation des tests (et donc des critères de guérison), nécessité d'un suivi très long, rôle méconnu de la réponse immunitaire de l'hôte, absence de rentabilité pour l'industrie.

Les principaux éléments de discordance entre les recommandations concernent :

- la nécessité ou non d'un taux tréponémicide dans le LCR à tous les stades de la maladie ;
- la nécessité ou non de modifier le traitement chez les sujets VIH+ ;

- le type de pénicilline utilisée (durée d'action, passage méningé et placentaire) : pénicilline G IV (toutes les 6 h), procaïne pénicilline (une fois par jour), benzathine pénicilline (une fois par semaine) voire amoxicilline *per os* ;
- les doses et la durée optimales de traitement aux différents stades ;
- le choix des alternatives à la pénicilline.

Sont présentés ci-dessous, par thème, les arguments sur lesquels reposent les recommandations analysées, puis les recommandations elles-mêmes. Les recommandations russes analysées dans la revue d'évidence de Parkes *et al.* (9) ne sont pas rapportées car souvent non transposables.

II.2. Arguments issus des recommandations

II.2.1. Antibiotiques disponibles

— Pénicilline

Elle est disponible depuis les années 40 (9).

Efficacité

Tableau 7. Arguments concernant l'efficacité de la pénicilline dans les recommandations internationales.

Source	Arguments
SFD 2006 (5)	<p>La BBP n'a pas de challenger sérieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité démontrée sur de grandes séries - coût très bas - administrable en une injection - évolution rarissime vers une NS même si les taux tréponémiques (probablement surestimés) sont rarements atteints dans le LCR. <p>L'amélioration des syphilis tertiaires est lente et aléatoire, souvent incomplète.</p>
CDC 2006 (6)	<p>La preuve de l'efficacité a été établie <i>via</i> une longue expérience clinique avant l'avènement des essais randomisés. De ce fait, les recommandations reposent surtout sur l'accord des professionnels et 50 ans d'expérience clinique renforcés par des cas cliniques et des études cliniques.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syphilis primaire et secondaire : utilisation effective de la pénicilline G parentérale depuis 50 ans permettant d'obtenir la cicatrisation des lésions, la prévention de la transmission sexuelle et les séquelles tardives. Absence d'étude comparative permettant de définir le meilleur schéma thérapeutique (dose, durée, type de pénicilline G). - Syphilis latente : <ul style="list-style-type: none"> o Le traitement ne modifie habituellement pas la contagiosité mais prévient l'évolution vers les complications tardives. o L'expérience clinique est en faveur de l'efficacité de la pénicilline mais peu de preuves permettent de choisir un mode de traitement spécifique.
USPSTF 2004 (12)	<p>La pénicilline G est l'antibiotique recommandé à tous les stades. Son efficacité a été établie par une longue expérience clinique avant l'avènement des essais randomisés.</p>

Choix du type de pénicilline

Tableau 8. Choix du type de pénicilline dans les recommandations internationales.

Source	Arguments
SFD 2006 (5)	Les bêta-lactamines autres que la BBP sont sans intérêt.
CDC 2006 (6)	La pénicilline G par voie parentérale est le traitement de choix quel que soit le stade. La forme (BBP, PBP, péni G IV), la dose et la durée de traitement dépendent du stade et des manifestations cliniques, mais ni la forme orale ni les mélanges de procaine et de benzathine pénicilline ne sont recommandés.
Lignes directrices canadiennes 2006 (8)	Préférer la BBP (offerte gratuitement au Canada car non disponible sur le marché) à la PBP, d'efficacité identique mais moins bien observée en raison d'injection IM quotidiennes pendant 10-14 j.
Revue d'évidence 2004 (9)	<p>Σ précoce : La BBP fournit des niveaux sériques détectables pendant 4 s. La question de savoir si une injection unique est suffisante est discutée. Le choix entre BBP et PBP l'est également.</p> <p>Une revue réalisée pour les recommandations du CDC 1998 conclut à son efficacité en se fondant sur l'expérience et 5 études. Une étude montrait une guérison sérologique complète (hors réinfections) à 1 an et 2 ans pour respectivement des ΣI et II avec la BBP en 2 injections à 1 s. Un essai randomisé multicentrique en double aveugle comparait, chez 541 patients, dont 101 VIH+, BBP dose unique vs idem + amoxicilline/probénécide (2 g/500 mg x 3/j – 10 j). Le taux de rechutes sérologiques à 6 m n'était pas différent (18 % vs 17 %). Le taux était plus élevé pour les patients VIH+ uniquement pour les ΣI mais pas pour les ΣII. Pour le CDC, le taux de rechutes acceptable, et ce d'autant que le critère de jugement sérologique était discutable en l'absence de signe clinique, a fait maintenir la recommandation d'utilisation de la BBP indépendamment du statut VIH.</p> <p>L'interprétation des experts britanniques est différente. Une étude rapportait en effet chez les patients présentant une NS asymptomatique un taux de rechute dans le LCR 2 fois plus élevé avec la BBP (21 %) par rapport à la PBP ; une autre étude montrait 12 % d'échecs sérologiques avec la BBP vs 5 % avec la PBP. Ces études étaient de faible qualité méthodologique (faible effectif, absence de randomisation). Quelques séries de cas rapportaient des échecs du traitement par BBP chez la femme enceinte, des patients VIH+ et immunocompétents. Des taux de retraitement faible avec la PBP ont été rapportés (< 1 % à 11 m et 3,8 % à 1 an) ainsi qu'une bonne acceptabilité de traitement IM quotidien. De ce fait, pour les recommandations britanniques, la PBP est recommandée en première intention et la BBP n'est considérée que comme une alternative avec préférentiellement une 2^e injection à 1 s. Les recommandations allemandes font de même.</p> <p>Σ tardive hors NS : il n'existe pas de preuve ni en faveur ni contre l'efficacité de la BBP. Avant l'épidémie de VIH, la BBP montrait très peu de cas d'évolution vers la NS. C'est le seul traitement recommandé par le CDC. L'expérience clinique est également positive avec la PBP retenue par les Britanniques et le <i>guideline</i> européen (qui retient également la pénicilline G) au même niveau que la BBP. Les Russes, en se fondant sur des cas d'échec publiés, ne recommandent pas la BBP.</p> <p>Est également abordée la problématique de la durée du traitement.</p> <p>Σ précoce : un traitement d'au moins 7 j est communément recommandé.</p> <p>Σ tardive hors NS : il est considéré que le Σ tardive requiert un traitement prolongé du fait que le tréponème se divise plus lentement en se fondant sur des études expérimentales chez l'animal et des cas cliniques d'échec de traitement. Les <i>guidelines</i> diffèrent sur le type de pénicilline mais sont d'accord sur une durée de traitement de 3-4 s.</p>

Tableau 8 (suite). Choix du type de pénicilline dans les recommandations internationales.

Source	Arguments
OMS 2003 (13)	Le traitement efficace nécessite des taux tréponémicides (0,018 mg/l pour la pénicilline) dans le sang et le LCR pendant 7-10 jours pour les syphilis précoces et plus longtemps pour les autres. La BBP 2,4 MU permet une pénicillinémie tréponémicide pendant environ 3 s et est recommandée pour les formes tardives. Les formes parentérales doivent être préférées car elles garantissent une biodisponibilité et une surveillance du traitement.
Recommandations australiennes 2002 (14)	BBP et PBP sont toutes deux très efficaces mais les seuls échecs rapportés le sont avec la BBP. De ce fait la PBP est préférable et la BBP ne devrait être utilisée que quand des problèmes d'observance sont possibles. Elle peut également être préférée dans les zones reculées pour des questions de logistique.

— *Autres traitements*

Tableau 9. Place des traitements autres que la pénicilline dans les recommandations internationales.

Source	Arguments
SFD 2006 (5)	L' érythromycine est peu efficace, passe mal la barrière méningée et placentaire. Des échecs fréquents ont été rapportés avec l' azithromycine . Les cyclines sont interdites chez la femmes enceinte et passent mal la barrière méningée. Leur utilisation chez le patient VIH+ ne peut être recommandée (aucune étude).
Lignes directrices canadiennes 2006 (8)	Les données d'efficacité concernant la ceftriaxone étant limitées, elle doit être réservée à des circonstances exceptionnelles et utilisée lorsque le suivi étroit du patient est garanti. Des rapports récents font état d'échec de l' azithromycine dans le traitement de la Σ précoce et du développement rapide d'une résistance de <i>T. pallidum</i> . Son utilisation ne doit donc pas être systématiquement envisagée dans les Σ précoces à moins d'une surveillance rapprochée et ce uniquement dans les régions à faible niveau de résistance.
CDC 2006 (6)	Aucune alternative à la pénicilline n'a fait ses preuves en cas de neurosyphilis, de syphilis congénitale, ou de syphilis pendant la grossesse. Elle est également recommandée à chaque fois que possible chez les patients VIH +. - Syphilis primaire et secondaire : <ul style="list-style-type: none"> o Les données concernant l'efficacité des autres traitements sont limitées. En l'absence d'efficacité clairement documentée, un suivi rapproché est essentiel. Leur utilisation chez les patients VIH+ n'a pas été étudiée et doit être envisagée avec prudence. Cependant, certains traitements peuvent être considérés comme efficace, en dehors de la grossesse, en cas d'allergie : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la doxycycline (ayant moins d'effets secondaires digestifs) et la tétracycline sont utilisées depuis de nombreuses années ; ▪ la ceftriaxone dispose de preuves limitées provenant d'essais cliniques et de données biologiques et pharmacologiques, suggérant une efficacité. La dose et la durée optimales de traitement n'ont pas été définies. Des allergies croisées avec la pénicilline existent ; ▪ l'azithromycine dispose de données préliminaires suggérant une efficacité. Cependant, des cas d'échec thérapeutique et de résistances dans plusieurs zones géographiques ont été rapportés. - Syphilis latente : l'efficacité des alternatives thérapeutiques n'est pas documentée. Leur utilisation justifie un suivi rapproché. Leur utilisation en cas d'infection par le VIH est à envisager avec prudence.

Tableau 9 (suite) .Place des traitements autres que la pénicilline dans les recommandations internationales.

Source	Arguments
USPSTF 2004 (12,41)	La doxycycline est recommandée en cas d'allergie. Quelques études de cohortes et essais randomisés de faible effectif et de mauvaise qualité sur l' azithromycine <i>per os</i> rapportent une efficacité comparable à la pénicilline pour les Σ précoces. Il n'existe pas d'étude bien menée concernant la ceftriaxone qui est cependant utilisée dans le traitement de la syphilis par les médecins américains.
Recommandations australiennes 2004 (15)	Des données récentes suggèrent que l' azithromycine et la ceftriaxone pourraient être utiles dans la prise en charge de la syphilis.
Revue d'évidence 2004 (9)	Ce sont principalement : doxycycline et tétracycline , erythromycine et azithromycine , ceftriaxone , ainsi que amoxicilline/probénécide pour le refus de traitement IM. Σ précoce : les preuves et l'expérience sont moins importantes que pour la pénicilline. Des données expérimentales, biologiques et chez l'animal sont utilisées. Les principaux problèmes avec les formes orales concernent la biodisponibilité (particulièrement avec l'érythromycine qui ne traverse pas la barrière hémato-méningée et placentaire), ainsi que l'observance. L'azithromycine a la même efficacité que la doxycycline dans les quelques études réalisées ; des études <i>in vitro</i> , des modèles animaux et quelques études cliniques suggèrent l'intérêt d'une dose unique de 1-2 g pour les Σ I et II. Une souche résistante a été décrite. Quelques publications récentes suggèrent une efficacité de la ceftriaxone, pour les Σ précoces et la NS, qui semble communément utilisée aux États-Unis comme alternative. Σ tardive hors NS : l'azithromycine est à éviter (consensus mondial).
OMS 2003 (13)	La ceftriaxone et l' azithromycine <i>per os</i> nécessitent des données supplémentaires avant d'être recommandées. Cette dernière a l'avantage d'être efficace également sur <i>C. trachomatis</i> , <i>H. Ducreyi</i> et le gonocoque.
Recommandations australiennes 2002 (14)	Les alternatives à la pénicilline n'ont pas été évaluées de façon satisfaisante, particulièrement en cas de neurosyphilis, et doivent être réservées aux cas où l'utilisation de la pénicilline est impossible. En cas d'allergie à la pénicilline, un avis spécialisé est recommandé.

II.2.2. Situations particulières

— Grossesse et syphilis congénitale

Une revue Cochrane (42) des essais comparatifs concernant le traitement de la syphilis pendant la grossesse n'a identifié aucun essai. Cependant les auteurs concluent à l'absence de doute quant à l'efficacité de la pénicilline sur la syphilis maternelle et la prévention de la syphilis congénitale mais soulignent la persistance d'incertitudes quant au schéma thérapeutique optimal et la nécessité d'études complémentaires pour déterminer la cause des échecs thérapeutiques rencontrés.

Tableau 10. Traitement de la syphilis au cours de la grossesse et de la syphilis congénitale selon les recommandations internationales.

Source	Arguments
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (avant-première) et 1998 (7)	Grossesse : suivi obstétrical spécialisé en médecine fœtale avec échographie fœtale après 22 SA. Suivi pédiatrique à la naissance.
Revue d'évidence 2004 (9)	Grossesse : l'objectif est de traiter la Σ maternelle, de prévenir ou traiter l'infection fœtale sans effet secondaire pour le fœtus. Il n'existe pas de comparaison sur l'efficacité des différentes pénicillines. La pénicilline n'est pas tératogène. Une cohorte de 382 femmes traitées par BBP 2,4 MU IM x 1 et comparée à une cohorte séronégative non traitée, ne montre pas d'augmentation des complications obstétricales. Une série de 448 femmes ayant une Σ précoce traitée par BBP 2,4 MU IM x 1 montre un taux de succès de 98,2 % en prévention de la Σ congénitale. Une série africaine suggère une efficacité plus importante en cas de schéma à 2 injections. Des cas d'échec rapportés avec la BBP font préférer à certains la PBP. En cas d'allergie, la tétracycline est contre-indiquée (risque de coloration des dents voire de troubles osseux chez l'animal). L'érythromycine ne traverse pas bien la barrière hémato-placentaire. Azithromycine et ceftriaxone n'ont pas été testées mais leur efficacité est plausible. Dans ce contexte, la désensibilisation est considérée par certains comme la conduite à favoriser. Le traitement de l'enfant à la naissance et le retraitement de la mère par doxycycline après l'allaitement font consensus en cas de traitement oral. Syphilis congénitale : absence de preuve pour le traitement de la syphilis congénitale qui repose sur l'extrapolation de l'utilisation de la pénicilline dans les autres formes et sur l'ajustement des doses à l'enfant. PBP et BBP posent des problèmes d'utilisation liés respectivement à la charge en sel et à la viscosité du produit. Le problème de l'allergie à la pénicilline n'est pas envisagé dans la littérature.
USPSTF 2004 (12,41)	Le traitement antibiotique est très efficace pour éliminer le tréponème et pour prévenir l'infection congénitale lorsqu'il est administré précocement à la femme enceinte. Peu de preuves sont disponibles pour guider le traitement. Le CDC recommande le même traitement que pour la syphilis acquise par pénicilline. En cas d'allergie, la désensibilisation est recommandée car la doxycycline est contre-indiquée et les seules données disponibles sur l'azithromycine et la ceftriaxone pendant la grossesse sont des données pharmacocinétiques. L'érythromycine est utilisée au Royaume-Uni.
Guidelines finlandais 2004 (10)	Une revue Cochrane de 2004 regroupant 7 études réalisée entre 1945 et 1981, de mauvaise qualité méthodologique (absence de randomisation et de critères de comparabilité des groupes), conclut à l'absence de doute sur l'efficacité de la pénicilline dans le traitement de la syphilis pendant la grossesse et dans la prévention de la syphilis congénitale.
OMS 2003 (13)	Le risque de syphilis congénitale est très faible si un traitement par pénicilline est fourni pendant la grossesse. La syphilis congénitale précoce répond en générale favorablement, cliniquement et sérologiquement au traitement par pénicilline à dose appropriée. La guérison peut être longue chez les enfants présentant des lésions extensives. Il existe un risque de complications intercurrentes létales, comme un pneumopathie, chez les enfants dénutris. L'efficacité de l'érythromycine dans la syphilis et sa capacité à prévenir la syphilis congénitale sont douteuses, avec de nombreux échecs rapportés. Bien que les données manquent, l'utilisation d'une céphalosporine de 3 ^e génération en cas d'allergie à la pénicilline est à considérer chez la femme enceinte n'ayant jamais présenté de réaction anaphylactique. La désensibilisation à la pénicilline chez la femme enceinte doit être réalisée à l'hôpital et ne doit pas être recommandée comme une procédure de routine.

Tableau 10 (suite). Traitement de la syphilis au cours de la grossesse et de la syphilis congénitale selon les recommandations internationales.

Source	Arguments
CDC 2006 (6)	<p>La pénicilline G par voie parentérale est le seul traitement ayant une efficacité documentée pendant la grossesse. En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation est recommandée. Les tests cutanés permettant de documenter l'allergie à la pénicilline peuvent être utiles.</p> <p>Grossesse : la pénicilline est efficace pour prévenir la transmission materno-fœtale et traiter l'infection fœtale. Les preuves font défaut pour déterminer la modalité de traitement optimale. Ne pas utiliser les cyclines pendant la grossesse. L'érythromycine ne devrait pas être utilisée car insuffisamment efficace sur le fœtus. Les données sont insuffisantes pour recommander l'azithromycine ou la ceftriaxone.</p> <p>Syphilis congénitale : les données concernant les alternatives à la pénicilline G (ex. : ceftriaxone) sont insuffisantes.</p>
Recommandations québécoises 2003 (2)	<p>Si possible, au cours de la grossesse, pénicilline avec suivi sérologique mensuel. En cas d'allergie : hospitalisation et désensibilisation car cyclines contre-indiquées et érythromycine peu efficace sur la syphilis congénitale. Si impossible : érythromycine et prise en charge du nourrisson comme si la mère n'avait pas été traitée. Si traitement satisfaisant de la mère, pas de traitement du nourrisson et surveillance sérologique pendant les premiers mois. Si le nourrisson est symptomatique, si le traitement de la mère est inadéquat (inconnu, autre que pénicilline, dans le dernier mois de grossesse, réponse sérologique inadéquate) ou si un suivi satisfaisant ne peut être assuré : traitement par pénicilline.</p>
USPSTF 1996 (11)	<p>Le traitement prénatal est efficace pour prévenir la syphilis congénitale si la mère est traitée par pénicilline précocement au cours de la grossesse (désensibilisation si nécessaire). Des échecs peuvent survenir, en cas de traitement par érythromycine ou si l'antibiothérapie est débutée tardivement (3^e trimestre).</p>

— Neurosyphilis (NS)

Revue d'évidence 2004 (9) : une des difficultés pour l'obtention d'un consensus sur la prise en charge repose sur la complexité du diagnostic et la controverse qu'elle génère. Le choix du traitement est généralement fondé sur l'obtention d'un taux bactéricide dans le LCR. Cependant, pour certains, le mode d'action de la pénicilline ne nécessiterait par obligatoirement de tels taux pour permettre une efficacité clinique. La pénicilline G IV fournit des taux tréponémicides dans le LCR : c'est le traitement de choix pour le CDC. La BBP n'est pas proposée comme traitement de la NS car elle ne fournit pas de taux tréponémicide dans le LCR. Une étude comparant BBP et PBP dans le traitement de NS asymptomatique montre des taux élevés de rechutes dans le LCR avec la BBP. Cependant, une étude concernant 765 patients ayant une NS asymptomatique montre une efficacité des différents traitements par pénicilline (3 % de NS à 7 ans) mais ne permet pas de comparaison. Des études contradictoires existent sur l'efficacité et la capacité de la PPB à fournir des taux bactéricides dans le LCR. C'est pourtant le traitement retenu en première intention dans les recommandations britanniques. L'ajout d'une cure par BBP après traitement par pénicilline G IV pour couvrir le traitement d'une syphilis tardive ne repose sur aucune preuve. De petites études suggèrent que l'association amoxicilline-probénécide fournit des taux tréponémicides dans le LCR, sans preuve clinique d'efficacité. L'utilisation de corticoïdes, dans le but non démontré de prévenir la réaction de Jarish-Herxheimer, est à considérer pour certains (Royaume-Uni, Europe) mais pas par le CDC. Les données sont limitées concernant les alternatives à la pénicilline : taux adéquat de doxycycline dans le LCR de 5 patients à la dose de 200 mg x 2, données biologiques également en faveur de l'efficacité de la ceftriaxone ainsi que 2 petites études cliniques chez des patients HIV+.

— *Patients VIH+***Tableau 11.** Spécificité du traitement chez le sujet VIH+ selon les recommandations internationales.

Source	Arguments
CDC 2006 (6)	Les patients VIH+ ayant une Σ LP pourraient être à risque augmenté de NS et d'échec thérapeutique avec les modalités de traitement recommandées. L'importance de ce risque, bien que mal précisée, est probablement minime. Aucun traitement spécifique aux patients VIH n'a fait la preuve de son intérêt par rapport au traitement de base. Le suivi doit être renforcé. Les données sont insuffisantes en cas de syphilis congénitale associée à la séropositivité VIH de la mère, pour savoir si la prise en charge de l'enfant nécessite une évaluation, un traitement ou un suivi spécifique. Cependant l'inflammation du placenta liée à la syphilis pourrait augmenter le risque de transmission du VIH au fœtus. De ce fait toutes les femmes VIH+ doivent avoir une sérologie syphilitique.
Revue d'évidence 2004 (9)	La co-infection VIH augmente-t-elle i) la sévérité et la rapidité d'évolution ? ii) la résistance au traitement ? Sujet très débattu et reposant essentiellement sur la publication de cas cliniques avec risque important de biais de publication. Une cohorte de 193 patients traités par BBP x 3 ne montrait pas de différence chez les sujets HIV+ et HIV- mais comportait de nombreux biais (perdus de vue nombreux, stades non précisés, séroconversion en cours de suivi) ; elle montrait une augmentation des anomalies du LCR dans le groupe HIV+. Une autre cohorte, rétrospective, de 100 patients HIV+ ayant une Σ LT ou une NS montrait, en revanche, un taux de rechutes élevé de NS. Le rôle de l'immunité résiduelle et donc des traitements antirétroviraux n'est pas connu et complique l'interprétation des données. En pratique : la plupart des <i>guidelines</i> ne recommandent pas de traitement particulier. <ul style="list-style-type: none"> - CDC : 3 injections de BBP sont possibles, PL en cas de Σ LT et à considérer en cas de Σ précoce. - Royaume-Uni : traiter les Σ VIH+ comme une NS. - Europe : traitement identique. PL peut être conseillée pour tous les patients HIV+.
OMS 2003 (13)	Traitement idem et suivi renforcé. Pour certains : PL et/ou traitement renforcé quel que soit le stade.
Recommandations québécoises 2003 (2)	La plupart des experts suggèrent un traitement plus agressif (3 injection de BBP), un traitement IV en cas d'anomalie du LCR et un suivi sérologique spécifique soit tous les 3 mois pendant 1 à 2 ans soit à 1, 3, 6, 12 et 24 mois puis tous les ans.
Recommandations australiennes 2002 (14)	Des cas cliniques ont été rapportés suggérant des échecs thérapeutiques plus fréquents chez le sujet VIH+. Ceci doit être gardé à l'esprit dans le choix des traitements et du suivi.

II.2.3. Suivi

Guidelines OMS 2003 (13) : la syphilis cardio-vasculaire et la neurosyphilis nécessitent un suivi de plusieurs années (clinique, biologique, radiologique).

Recommandations du CDC 2006 (6) : un échec de traitement est toujours possible. Les critères définitifs de guérison ou d'échec ne sont pas établis. Les titres des TNT peuvent baisser plus lentement en cas d'antécédent de syphilis. Des données récentes chez les patients VIH+ présentant une NS suggèrent que les anomalies du LCR peuvent persister longtemps chez ces patients et nécessitent un suivi rapproché.

II.2.4. Réaction au traitement

— Réaction de Jarish-Herxheimer

Tableau 12. Réaction d'Herxheimer selon les recommandations internationales.

Guidelines	Nature	Délai	Évolution	Traitement	Remarque
SFD 2006 (5)	Quasi constante pour les Σ précoces. Aggravation des signes cliniques fièvre, céphalées, éruption.		Le plus souvent sans gravité dans des syphilis précoces. (Deux situations à risque : petit enfant, femme enceinte) Rare mais possiblement grave dans les syphilis tardives (cas rapportés de rupture d'anévrismes, de surdité, de syndromes neurologiques) : prévention à envisager chez le sujet âgé.	Prévenir le patient. Paracétamol. Voire prednisone chez la femme enceinte.	Ne doit pas être confondue avec une allergie.
Lignes directrices canadiennes 2006 (8)	Fièvre aiguë + céphalées, myalgies, frissons.	8-12 h après traitement Résolutive en 24 h	Bénigne sauf si lésions neurologiques, ophtalmologiques ou grossesse (risque de souffrance fœtale ou de travail prématuré).	Prévenir le patient. Antipyrétique. Voire corticoïdes si réaction grave (avis spécialisé).	Ce n'est pas une allergie. Surtout après pénicilline. Plus fréquente après syphilis précoce.
CDC 2006 (6)	Idem	Dans les 24 h après traitement	2 ^e moitié de la grossesse : peut entraîner un travail prématuré ou une souffrance fœtale, voire la mort fœtale <i>in utero</i> (ne doit pas faire suspendre ou différer le traitement mais nécessite d'informer la patiente de la nécessité d'une consultation obstétricale en cas de contraction ou de diminution des mouvements du fœtus après le traitement).	Informers les patients de son éventualité. Utilisation d'antipyrétique possible (rôle préventif non pas démontré).	Possible après n'importe quel traitement. Plus fréquente après syphilis précoce.
Recommandations australiennes 2004 (15)	Idem	Résolutive en 24 h	Grossesse : peut causer une souffrance fœtale ou un travail prématuré.	Informers les patients de son éventualité. Traitement symptomatique.	Commune en cas de syphilis précoce.
Recommandations québécoises 2003 (2)	Souvent légère : fièvre, céphalées, myalgie. Forme grave rare : tachypnée, hypotension.	Dans les 8-12 h suivant le traitement	Résolutive en quelques heures.	Avertir le patient. Poursuivre le traitement. Repos, antipyrétiques.	

— Réaction à la procaïne

Selon les recommandations australiennes 2004 (15) :

- due à l'injection IV du produit ;
- réaction immédiate : sensation de mort imminente, spontanément résolutive en 20 minutes ; les patients peuvent nécessiter d'être protégés d'eux-mêmes jusqu'à résolution de l'épisode.

— *Réaction anaphylactique*

Elle est citée dans la revue de littérature de l'USPSTF 2004 (41) et dans les recommandations de la SFD (5) où sa fréquence est estimée à un accident létal pour 100 000 injections.

— *Douleur au point d'injection*

L'injection de BBP IM est douloureuse (5).

II.2.5. Vaccinations

Lignes directrices canadiennes 2006 (8) : une vaccination hépatite B et/ou A pourrait être indiquée.

II.3. Synthèse des recommandations

Tableau 13. Traitement de la syphilis (hors neurosyphilis et syphilis congénitale) selon les recommandations internationales existantes.

<i>Guidelines</i>	Traitement de 1 ^{re} intention	Traitement en cas d'allergie à la pénicilline
SFD 2006 (5)	<p>Σ précoce : BBP 2,4 MU IM dose unique avec xylocaïne adrénalinée et matériel d'urgence à disposition. Surveillance de 30'. Même schéma chez le patient VIH+ et la femme enceinte (outre la prévention de la réaction d'Herxheimer). Σ LT et III: BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3. Même schéma chez le patient VIH+ et la femme enceinte. Prévention de la réaction d'Herxheimer.</p>	<p>Σ précoce : Hors grossesse Doxycycline 100mg <i>p.os</i> x 2/j – 14 j VIH+ : désensibilisation Grossesse : Désensibilisation</p>
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (et 1998 (7) si précisé)	<p>BBP 2,4 MU IM 1 inj/s : Σ I, II et LP (< 1 an) (niveau 2, niveau 4 pour les patients VIH +) : x 1, pour certains x 3 chez VIH+. Σ II après 20 s de grossesse (car le schéma à 1 inj génère 14 % d'échec avec Σ congénitale dans ce cas) : x 2 pour certains Σ LT (ou de durée inconnue) ou Σ □□□ sans neurosyphilis (niveau 2) : x 3</p>	<p>Hors grossesse : Σ précoce : doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2/j – 14 j (niveau 2) (ou exceptionnellement : ceftriaxone 1g/j IV ou IM – 10 j) (niveau 4) Σ tardive ou NS : envisager une désensibilisation ou doubler la durée de traitement par tétracycline (niveau 4). Grossesse : Désensibilisation à la pénicilline (niveau 4). Pas de données suffisantes pour recommander la ceftriaxone, pas d'alternative efficace. L'érythromycine ne passe pas la barrière hémato-placentaire et hémato-méningée et n'est donc pas recommandée. Elle l'était dans la version 1998 (7).</p>

Tableau 13 (suite). Traitement de la syphilis (hors neurosyphilis et syphilis congénitale) selon les recommandations internationales existantes.

<i>Guidelines</i>	Traitement de 1 ^{re} intention	Traitement en cas d'allergie à la pénicilline
Revue comparative 2004 (9)	<p>Σ I, II et LP Europe : BBP 2,4 MU IM x1 (1 inj/s x 2 en cas de grossesse). Alternatives : PBP 0,6 MU (à 1,2 MU en cas de grossesse) IM 1 inj/ j. – 10-14 j ou péni G 1 MU IM 4 inj/j (hors grossesse). Traitement identique si HIV+.</p> <p>UK : PBP 750 mg IM 1 inj/j 10 j. Alternative : BBP 2,4 MU IM 1 inj/s – 1 à 2 s (hors gros)</p> <p>Σ LT et III hors NS Europe : BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3; ou : PBP 600 000 U IM 1 inj/j – 17-21 j ou péni G 1 MU IM 1 inj/j – 21 j UK : PBP 750 mg IM 1 inj/j 17 j ou BBP 2,4 MU IM 1 inj/s – 3 s</p>	<p>Hors grossesse - Σ I, II et LP Europe : doxycycline 200 mg <i>p.os</i> x 1/j – 14 j ; ceftriaxone 250-500 mg IM 1 inj/j – 10 j. Idem en cas de refus de traitement IM. UK : doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2 /j – 14 j ; Azithromycine 500 <i>p.os</i> x 1/j – 10 j. En cas de refus de traitement IM : idem ou amoxicilline/probénécide 2 g/500 mg <i>p.os</i> x 4/j – 14 j</p> <p>Grossesse - Σ I, II et LP Europe : désensibilisation. Azithromycine 500 mg <i>p.os</i> x 1/j – 10 j ou ceftriaxone 250-500 mg IM x 1/j – 10 j +/- retraitement avec doxycycline après allaitement. UK : érythromycine 500 mg <i>p. os</i> x 4/j – 14 j ou azithromycine 500 mg <i>p.os</i> x 1/j – 10 j +/- retraitement avec doxycycline après allaitement. Désensibilisation</p> <p>ΣLT et III hors NS Europe : doxycycline 200 mg <i>p.os</i> x 1/j – 21 à 28 j ; tétracycline 500 mg <i>p.os</i> x 4/j – 28 j. Idem en cas de refus de traitement IM. UK : doxycycline 200 mg <i>p.os</i> x 2/j – 28 j ; amoxicilline/probénécide 2 g/500 mg <i>p.os</i> x 3 ou x 4/j – 28 j. Idem en cas de refus de traitement IM.</p>
Australie 2004 (15)	<p>Σ précoce : PBP 1,5 g/j IM – 10 j (grade A) ou Be. péni 1,8 g IM (2 ml dans chaque fesse).</p> <p>Σ tardive : PBP 1,5 g/j IM – 15 j ou Be. péni 1,8 g IM 1 inj/s x 3.</p> <p>Σ III : avis spécialisé</p>	<p>Σ précoce : si désensibilisation impossible, doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2/j – 14 j (contre-indiquée en cas de grossesse – grade D, pénicilline à favoriser chez le patient VIH +).</p> <p>Σ tardive : si désensibilisation impossible, doxycycline 200 mg <i>p. os</i> x 2/j <i>p.os</i> – 28 j (contre-indiquée en cas de grossesse – grade D, pénicilline à favoriser chez le patient VIH +).</p>

Tableau 13 (suite). Traitement de la syphilis (hors neurosyphilis et syphilis congénitale) selon les recommandations internationales existantes.

Guidelines	Traitement de 1^{re} intention	Traitement en cas d'allergie à la pénicilline
Guidelines finlandais 2004 (10)	PBP 1,2 MU IM : Σ I et II : 10 j Σ latentes : 3 s	Doxycycline (200 mg/j – 15j) ou Ceftriaxone IV (1g/j)
OMS 2003 (13)	Σ I, II et LP (< 2 a) : Recommandé : BBP 2,4 MU IM, Alternative : PBP 1,2 MU/j IM – 10 j Σ LT (> 2 a) : Recommandé : BBP 2,4MU IM 1 inj/s X 3, Alternative : PBP 1,2 MU/j IM – 20 j	Hors grossesse : Doxycycline 100mg p.os X2/j ou Tétracycline 500 mg p.os X4/j Σ I, II et LP : 14 j Σ LT : 20 j Grossesse : Erythromycine 500 mg p.os X4/j Σ I, II et LP : 14 j Σ LT : 20 j
Australie (14) 2003	Σ I, II, LP : PBP 1 g/j IM – 10 j ou BBP 1,8 g IM Σ LT : PBP 1 g/j IM – 15 j ou BBP 1,8 g IM 1 inj/s X3 Σ cardiovasculaire : PBP 1 g /j IM – 20 j	Syphilis précoce Hors grossesse : Doxycycline 100 mg X 2 p.os – 14 j. Grossesse : avis spécialisé (Erythromycine insuffisante pour le fœtus).
CDC 2006 (6)	Σ I, II, LP (LCR normal) : BBP 2,4 MU IM (50 000 U/kg max 2,4 MU chez l'enfant ≥ 1 mois). Pour certains 1 inj/s x 3 chez VIH+ (ou uniquement en cas d'anomalie du LCR). Pour certains 1 inj/s x 2 en cas de grossesse et adaptation du traitement (non définie) en cas d'anomalie échographique. Σ LT et III (LCR normal) : BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3 (50 000 U/kg max 2,4 MU x 3 chez l'enfant)	Σ I, II, LP (hors grossesse) : doxycycline 100 mg p.os X2/j– 14 j tétracycline 500 mg p ;os X4/j – 14 j ceftriaxone 1g / j IM ou IV 8-10 j azithromycine 2 g p.os en prise unique désensibilisation en cas de doute sur observance chez le patient VIH +. Σ LT et III : hors grossesse : doxycycline 100 mg p. os x 2/j – 28 j ou tétracycline 500 mg p.os x 4/j – 14 j grossesse : désensibilisation et traitement par pénicilline (intérêt des tests cutanés).

Tableau 13 (fin). Traitement de la syphilis (hors neurosyphilis et syphilis congénitale) selon les recommandations internationales existantes.

<i>Guidelines</i>	Traitement de 1 ^{re} intention	Traitement en cas d'allergie à la pénicilline
Québec 2002 (2)	<p>Σ I, II, LP : BBP 2,4 MU IM (50 000 U/kg max 2,4 MU chez l'enfant). Σ LT et III : BBP 2,4 MU IM 1 inj/s X 3 Rem : Les patients HIV + peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou d'un traitement plus long.</p>	<p>Surveillance rapprochée pour surveiller l'efficacité en cas d'utilisation de doxycycline ou d'érythromycine Σ I, II, LP : Hors grossesse : doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2/j- 14 j grossesse et enfant < 9 a (hors Σ congénitale) : désensibilisation. érythromycine 40 mg/kg/j en doses fractionnées (max. 500 mg/dose) - 14 j Σ LT et III : idem ci-dessus mais pendant 28 j</p>
CSHPF 2001 (3)	<p>Σ I et II sans lésion viscérale : BBP 2,4 MU IM Σ II sévères et LT : BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3 :</p>	<p>En cas d'allergie <u>prouvée</u> Hors grossesse : nouvelles tétracyclines 200 mg/j - 14 j Grossesse : macrolide + traitement systématique du nouveau-né car franchit mal la barrière placentaire <u>ou</u> désensibilisation à la pénicilline en milieu hospitalier</p>

Tableau 14. Traitement de la neurosyphilis et de la syphilis congénitale selon les recommandations internationales existantes.

Guidelines	Neurosyphilis	Syphilis congénitale
SFD 2006 (5)	Péni G IV 20 MU/j 10 à 15 j Désensibilisation en cas d'allergie Prévention de la réaction d'Herxheimer (prednisone).	Péni G 150 000 U/kg IV/j en 2 à 6 inj pendant 10 à 14 j + prévention de la réaction d'Herxheimer ou péni G 50 000 U/kg dose unique IM.
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (et 1998 (7) si précisé)	Péni. G 3-4 MU IV/4 h – 10 à 14 j (niveau 2). Désensibilisation en cas d'allergie. La ceftriaxone 2 g/j IV ou IM – 10 à 14 j est une alternative en cas de neurosyphilis (niveau 2).	Précoce : péni G 50 000 U/kg/12h IV pendant 1 s puis 50 000 U/kg/j/8 h pendant 3 j (niveau 2). Tardive : BBP 50 000 U/kg/6 h IV 10-14 j ; en l'absence de signe neurologique : 50 000 U/kg (max 2,4 MU) 1 inj/s x 3 (niveau 2). Indication du traitement à la naissance : symptômes, titre de TNT > 4 fois le titre de la mère, traitement de la mère inadéquat (sans pénicilline), inconnu ou insuffisamment efficace sur le suivi sérologique, suivi du nourrisson non garanti.
Revue comparative 2004 (9)	Europe : péni G 2-4 MU IV/4 h – 10-21 j. Alternative : Péni G 0,15 MU/kg/j IV en 6 injections – 10 à 14 j ou PBP + probénécide 1,2-2,4 MU/500 mg IM/ <i>p.os</i> x 1/ x 4 – 10-21 j. Doxycycline 200 mg <i>p.os</i> x 2/j – 28-30 j. UK : PBP + probénécide 2g/500 mg IM/ <i>p.os</i> x 1/x 4 – 17 j. Alternative : amoxicilline + probénécide 2 g/500 mg <i>p.os</i> x 3/x 4 – 28 j ou péni G 18-24 MU en 6 inj IV – 17 j Doxycycline 200 mg <i>p.os</i> x 2/j – 28 j.	Europe : péni G 150 000 U/kg/j en 6 inj IV – 10 à 14 j. Alternatives : PBP 50.000 U/kg IM x 1/j – 10 à 14 j ou BBP 50 000 U/kg IM x 1 (si LCR normal) UK : péni G 50.000 U/kg IV x 2/j – 7 j puis x 3/j – 3 j. Alternative : PBP 50 000 U/kg IM x 1/j – 10 j
Guidelines finlandais 2004 (10)	Péni G IV	

Tableau 14 (suite). Traitement de la neurosyphilis et de la syphilis congénitale selon les recommandations internationales existantes.

Guidelines	Neurosyphilis	Syphilis congénitale
OMS 2003 (13)	<p>Recommandé : pénic G 2-4 MU IV /4 h – 14 j Alternative : PBP 1,2 MU/j IM + probénécide 500 mg <i>p.os</i> X 4/ j – 10 à 14 j (à réserver aux patients dont le suivi est sûr)</p> <p>Certaines autorités recommandent d'ajouter BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3 au terme de ce traitement mais il n'existe pas de preuve en faveur de cette stratégie, les taux thérapeutiques dans le LCR n'étant pas appropriés.</p> <p>Alternative (d'efficacité non évaluée) en cas d'allergie : doxycycline 200 mg <i>p. os</i> x 2 /j – 30 j ou tétracycline <i>p.os</i> 500 mg x 4/j – 30 j.</p> <p>Les C3G, d'efficacité mal documentée, peuvent être utiles.</p>	<p>Mère séropositive √ son traitement : BBP 50.000 U/kg IM.</p> <p>Précoce ou LCR + :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalisation - pénic. G 50 000 U/kg/12 h IV pendant 1 s puis 50 000 U/kg/j/8 h pendant 3 j <u>ou</u> PBP 50 000 U/kg IM 1 inj/j – 10 j - Les autres antibiotiques ne sont pas recommandés sauf en cas d'allergie à la pénicilline. Les tétracyclines ne doivent pas être utilisées chez le jeune enfant. <p>Tardive :</p> <p>Pénic G 50 000 U/kg/4-6 h IV 10-14 j</p> <p>Alternative après 1 m : érythromycine 7,5-12,5 mg/kg <i>p.os</i> 4x /j – 30 j</p>
CDC 2006 (6)	<p>Neurosyphilis ou atteinte oculaire (ou auditive pour certains) : pénic G 3-4 MU IV / 4h ou IVC 10-14 j.</p> <p>Alternative en cas de bonne observance : PBP 2,4 MU/j IM + Probénécide 500 mg <i>p.os</i> x 4/j – 10 à 14 j</p> <p>Pour certains : associer ensuite BBP 2,4 MU IM 1 inj/s x 3.</p> <p>Allergie à la pénicilline : ceftriaxone 2 g/j IM ou IV 10-14 j, malgré le risque de réaction croisée. En cas de doute sur la sécurité d'utilisation de la ceftriaxone ou de grossesse : tests cutanés à la pénicilline, et désensibilisation si nécessaire.</p>	<p>1^{er} mois :</p> <p>Maladie prouvée ou très probable : pénic G 50 000 U/kg/12 h IV pendant 1 s puis 50 000 U/kg/j/8 h pendant 3 j ou PBP 50 000 U/kg IM 1 inj/j – 10 j</p> <p>Maladie non prouvée (examen clinique normal, TNT < 4 fois le titre maternel) : idem ou BBP 50 000 U/kg IM si le traitement de la mère n'est pas satisfaisant, BBP 50 000 U/kg IM ou surveillance rapprochée pour certains si le traitement de la mère a été satisfaisant pendant la grossesse, abstention ou BBP 50 000 U/kg IM pour certains, notamment en cas de suivi incertain, si la mère a été traitée correctement avant la grossesse.</p> <p>Au-delà du premier mois :</p> <p>pénic. G 50 000 U/kg/4-6 h- 10 j. Pour certains, suivi de BBP 50 000 U/kg IM.</p> <p>Alternatives en cas d'allergie : désensibilisation. Si un traitement autre que la pénicilline est choisi, un suivi rapproché (sérologie, LCR) est indiqué.</p>
Australie 2002 (14)	<p>Pénic G 2-4 g IV / 4 h – 14 j suivi de BBP 1,8 MU IM</p> <p>Si le traitement ambulatoire est inévitable : PBP 1 g/j IM + probénécide 500 mg x 2 - 20 j suivi de BBP 1,8 MU IM</p> <p>Allergie à la pénicilline : doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2/j – 30 j</p>	<p>Benzyl pénicilline 50 mg/kg IM ou IV /j en deux injections – 10 j</p> <p><u>Ou</u> PBP 50 mg/kg/j IM – 10 j</p> <p><u>Voire</u> (après PL) BBP 50 mg/kg IM</p> <p>Traiter les enfants dont la mère a été traitée par un autre traitement que la pénicilline.</p>

Tableau 14 (suite). Traitement de la neurosyphilis et de la syphilis congénitale selon les recommandations internationales existantes.

Guidelines	Neurosyphilis	Syphilis congénitale
Québec 2003 (2)	Péni G 3-4 MU IV / 4 h 10-14 j En cas d'allergie : cf. Σ tardive	Si traitement satisfaisant de la mère, pas de traitement du nourrisson et surveillance sérologique pendant les premiers mois. Si le nourrisson est symptomatique, si le traitement de la mère est inadéquat (inconnu, autre que pénicilline, dans le dernier mois de grossesse, réponse sérologique inadéquate) ou si un suivi satisfaisant ne peut être assuré : traitement par pénicilline Nouveau-né asymptomatique, sérologie négative mais traitement de la mère par autre médicament que la pénicilline : BBP 50 000 U/kg IM Précoce (< 1 a) : péni G 50 000 U/kg/12 h IV pendant 1 s puis 50 000 U/kg/j/8 h pendant 3 j. Tardive (> 1 a) : LCR normal, absence de signe neurologique : péni G 50 000 U/kg/6 h - 10-14 j ou BBP 50 000 U/kg IM (max 2,4 MU) 1 inj/s x 3 LCR anormal, signes neurologiques : péni G 50 000 U/kg/6 h- 10-14 j

Tableau 15. Suivi de la syphilis traitée selon les recommandations internationales existantes.

Guidelines	Recommandations
SFD 2006 (5)	Σ Précoce VDRL à 3 m, 6 m, 1a puis tous les ans jusqu'à négativation. Ne pas faire le TPHA Objectifs : Baisse de 2 dilutions à 3-6 mois et négativation en 1 a (Σ I) à 2 a (Σ II) Schéma non valide pour les Σ LP (décroissance parfois plus lente, voire sérofast) et tardives (négativation rare du VDRL). Retraiter en cas de réascension d'un facteur ≥ 4 (recontamination)
<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> 2006 (38)	Utiliser le même test, le même kit, le même laboratoire. VDRL/RPR quantitatifs (niveau 4) Σ récentes (niveau 4) : à 1, 2, 3, 6 et 12 m ; Σ tardives : tous les 6 m jusqu'à négativation ou sérofast.

Tableau 15(suite). Suivi de la syphilis traitée selon les recommandations internationales existantes

Guidelines	Recommandations
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (et 1998 (7) si précisé)	<p>Suivi régulier des TNT jusqu'à négativation ou obtention de taux bas stables :</p> <p>Σ I, II ou LP : 1, 3, 6, 12 m après le traitement</p> <p>ΣLT ou III : 12 et 24 m</p> <p>NS : 6, 12 et 24 m</p> <p>Infection par le VIH : 1, 3, 6, 12 et 24 m puis 1 / an.</p> <p>SC : 0, 3, 6 et 12 m après la naissance</p> <p>: 3, 6 (12 et 18 m si les tests sont encore positifs)</p> <p>Objectifs :</p> <p>Σ I : baisse de 2, 3 et 4 dilutions à 6, 12 et 24 m</p> <p>Σ II : baisse de 3 et 4 dilutions à 6 et 12 m</p> <p>Σ LP : baisse de 2 dilutions à 12 m</p> <p>En cas de réaugmentation des titres de TNT, il peut s'agir d'un échec du traitement ou d'une réinfection.</p> <p>PL tous les 6 m jusqu'à normalisation des paramètres en cas de NS.</p>
<i>Guidelines</i> finlandais 2004 (10)	<p>Test cardiolipidique et TPHA à 3, 6 et 12 mois.</p> <p>Objectifs : dans les Σ I les tests se négativent le plus souvent ; dans les autres infections récentes, les titres chutent d'au moins 2 dilutions quand le traitement a été efficace.</p>
OMS 2003 (13)	<p>Repose sur les structures et les moyens disponibles.</p> <p>Suivi clinique et recherche de réinfection pendant la 1^{re} année suivant le traitement.</p> <p>TNT à 3 m, 6 m et si nécessaire à 12 m.</p> <p>Réitérer le traitement, après PL (sauf réinfection établie et traitement au stade précoce) selon le schéma d'une syphilis tardive, si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - persistance ou récurrence de signes ou de symptômes - augmentation confirmée des titres des TNT <p>Grossesse : surveillance rapprochée (recherche de réinfections, traitement des partenaires +++). Suivi mensuel du TNT et retraitement en cas de rechute ou de réinfection. Examen clinique du bébé à la naissance puis mensuel pendant 3 m jusqu'à confirmation du maintien de la négativité des tests sérologiques (intérêt des IgM quand disponible)</p>

Tableau 15(suite). Suivi de la syphilis traitée selon les recommandations internationales existantes

Guidelines	Recommandations
CDC 2006 (6)	<p>Σ I, II :</p> <p>Examen clinique et sérologique à 6 m et 1 a après traitement (plus rapproché en cas de suivi incertain, à 3 m d'intervalle et à 24 m +/- PL à 6 m si VIH +).</p> <p>En cas de <i>signes persistants ou récurrents ou de TNT > 4 fois le titre de base</i> : échec ou réinfection justifiant de retraiter et de contrôler le LCR et la sérologie VIH.</p> <p>En cas de <i>TNT ne baissant pas de 4 fois en 6 mois</i> : probable échec du traitement justifiant d'une prise en charge non codifiée (sérologie VIH, suivi rapproché, pour certains PL, retraitement si suivi non sûr ou patient VIH + : BBP 2,4 MU 1 inj/s x 3 si le LCR est normal).</p> <p>Il arrive que le traitement répété et bien conduit ne parvienne pas à faire baisser le TNT, malgré l'absence d'anomalie du LCR. Ces circonstances ne justifient pas de traitement supplémentaire.</p> <p>Σ latente :</p> <p>TNT à 6, 12 et 24 m (6, 12, 18 et 24 m si VIH+).</p> <p>Retraitement (en l'absence d'anomalie du LCR) si : augmentation du TNT de 4 fois, taux initial $\geq 1 :32$ ne diminuant pas de 4 fois en 12-24 m, signes ou symptômes de Σ. Il arrive que le traitement bien conduit et répété ne parvienne pas à faire baisser le TNT, malgré l'absence d'anomalie du LCR. La CAT dans ces circonstances n'est pas claire.</p> <p>NS : PL tous les 6 m jusqu'à normalisation de la numération (+/- suivi du VDRL et de la protéinorachie). Retraitement à considérer si la numération ne s'est pas améliorée à 6 m ou normalisée à 2 ans.</p> <p>Grossesse : tests sérologiques répétés à 28-32 s et à l'accouchement et selon les recommandations correspondant au stade de la maladie. Surveillance sérologique mensuelle en cas de risque élevé de réinfection, notamment dans les zones à forte prévalence.</p> <p>Syphilis congénitale : suivi spécifique (non rapporté ici).</p>
Australie (14)	<p>2002 Le suivi clinique et biologique est essentiel.</p> <p>RPR ou VDRL quantitatifs à 3, 6, 12 et 24 m après traitement (<i>a fortiori</i> en cas de traitement autre que la pénicilline).</p> <p>Retraiter (et pratiquer une PL) si : signes cliniques ou symptômes persistants ou récidivants, augmentation persistante de 4 fois du titre de VDRL ou RPR, absence de diminution de 4 fois du titre du RPR ou du VDRL à 6 m.</p>

Tableau 15(suite). Suivi de la syphilis traitée selon les recommandations internationales existantes

Guidelines	Recommandations
Québec 2003 (2)	<p>Contrôles sérologiques systématiques pour toute Σ avec le même test. Une différence significative est un changement de titre x 4 (2 dilutions) TNT quantitatif (ex. : RPR) jusqu'à obtention d'une réponse satisfaisante selon les modalités : Σ I, II, LP, congénitale : 1, 3, 6, 12 et 24 m post-traitement Σ LT, III : 12 et 24 m NS : 6, 12, 24 m Co-infection VIH : 1, 3, 6, 12, 24 m puis tous les ans Grossesse : tous les mois Objectifs (si non : retraitement) : Σ I : - 2 dilutions à 6 m, - 3 dilutions à 12 m, - 4 dilutions à 24 m Σ II : - 3 dilutions à 6 m, - 4 dilutions à 12 m Σ LP : - 2 dilutions à 12 m Si augmentation x 4 après traitement, sans réinfection : réévaluation avec PL Contrôle du LCR, si anormal initialement, après traitement (avis spécialisé), selon calendrier à adapter au tableau clinique. Pour les nourrissons à faible risque de Σ congénitale (absence de symptôme, traitement de la mère par la pénicilline avant le 3^e trimestre ou > 1 m avant l'accouchement) : surveillance de la négativation de la sérologie (TNT et TT) avant 1 an. Si tests positifs après 1 a : probable Σ congénitale nécessitant explorations et traitement.</p>
CSHPP 2001 (3)	<p>Cinétique des réactions tréponémiques spécifiques à 3, 6 et 12 mois après traitement, pouvant être renforcée en cas de co-infection VIH.</p>

II.4. Conclusion

L'analyse des recommandations existantes sur le traitement de la syphilis montre :

- l'existence de traitements simples et très efficaces de la syphilis acquise (sauf syphilis tertiaire) et en prévention de la syphilis congénitale ;
- un relatif consensus sur les principes du traitement mais une hétérogénéité dans le choix et les modalités d'utilisation des antibiotiques disponibles (notamment : type de pénicilline, durée du traitement en cas de sérologie VIH+ ou de grossesse, choix des alternatives thérapeutiques en cas d'allergie à la pénicilline) ;
- les principaux effets secondaires du traitement :
 - la réaction de Jarish-Herxheimer le plus souvent bénigne avec cependant risque de souffrance fœtale au cours de la grossesse, de complications chez le jeune enfant et en cas de syphilis tardive, dont la prévention par l'utilisation systématique de paracétamol voire de corticoïdes n'a pas fait la preuve de son efficacité mais doit être envisagée dans ces cas,
 - la réaction allergique suite à l'injection de pénicilline pouvant exceptionnellement aboutir à un choc anaphylactique léthal (1 injection sur 100.000 selon les recommandations de la SFD),
 - la réaction à la procaïne (non utilisée en France),
 - la douleur liée à l'injection de BBP,
 - doivent également être prises en compte les conséquences sur le couple de la découverte d'une syphilis chez l'un de ses membres (cf. chapitre spécifique sur la notification des partenaires) ;
- un consensus sur la nécessité d'un suivi clinique et sérologique prolongé et fondé sur un test non tréponémique quantitatif, du fait du risque de rechute et de réinfection (même si ce suivi ne permet cependant jamais d'affirmer avec certitude la guérison).

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce chapitre a été rédigé grâce à l'aimable collaboration de l'Institut national de veille sanitaire (InVS).

III.1. Introduction

III.1.1. Contexte

La syphilis a été une des premières maladies à bénéficier de l'utilisation de la pénicilline dès 1940, ce qui a permis de mettre un frein à l'expansion de la maladie à travers le monde au lendemain de la Seconde Guerre mondiale.

— *Europe de l'Ouest*

Dans les années 80-90, la syphilis a atteint des niveaux de prévalence très bas partout en Europe de l'Ouest, en relation probable avec les changements de comportements liés au sida. Depuis 2000, une série d'épidémies, survenant principalement chez des hommes homosexuels, a touché la plupart des pays d'Europe de l'Ouest. Ces épidémies ont conduit ces pays à mettre en place et à renforcer les systèmes de surveillance de la syphilis, à l'exception du Royaume-Uni qui disposait d'une surveillance de la syphilis en routine, à partir des cliniques IST.

— *États-Unis*

Les États-Unis ont également connu depuis 2000 des épidémies touchant la communauté homo et bisexuelle. De plus, ils font face à une situation endémique de la syphilis parmi la population noire américaine des États du Sud depuis plusieurs décennies. De ce fait, la syphilis est restée un problème de santé publique et le système de surveillance y est plus développé. Un plan national d'élimination de la syphilis a été lancé en 1999 et a été renforcé en 2006.

— *Europe de l'Est*

L'Europe de l'Est connaît une réémergence dramatique des IST depuis l'effondrement de l'ex-bloc soviétique. Cette augmentation est rattachée à la détérioration des systèmes de santé, la diminution du contrôle sanitaire, ainsi qu'à la libération des mœurs dans les nouveaux États. Les données de surveillance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) montrent une augmentation dramatique (x 175) des notifications obligatoires des nouveaux cas de syphilis en Europe de l'Est et en Asie centrale entre 1990 et 1997 avec un pic en 1996 et 1997 (43). Les pays les plus touchés sont la Russie, le Kazakhstan, le Belarus, la Moldavie et l'Ukraine. Les cas de syphilis congénitale augmentent également, reflétant la faillite du système de dépistage anténatal dans ces régions.

— *Pays en voie de développement*

Enfin, malgré des traitements de masse, la syphilis persiste dans de nombreux pays en voie de développement. L'OMS évalue que sur les 12 millions de nouveaux cas annuels estimés dans le monde, 90 % surviennent dans les pays en voie de développement : Asie du Sud-Est (4 millions de cas), Afrique subsaharienne (4 millions de cas), Amérique latine (3 millions) (44). La syphilis y constitue un problème de santé publique majeur du fait des nombreux cas de syphilis congénitale à l'origine d'une mortalité très élevée. Cette problématique spécifique ne sera pas détaillée dans le présent rapport.

III.1.2. Analyse bibliographique

— *Cadre temporel et géographique de l'analyse*

L'analyse de littérature s'est limitée :

- aux 5 dernières années (2000-2005) du fait de l'évolution récente de l'épidémiologie de la syphilis ;
- aux pays d'Europe de l'Ouest et aux États-Unis dont la situation est comparable à la France.

— *Sources utilisées*

Les sources de données suivantes ont été analysées :

- ensemble des données disponibles pour la situation épidémiologique en France : rapports de surveillance, rapport d'évaluation de l'action de sensibilisation de 2002, revues générales (notamment les articles du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire), articles (y compris certains antérieurs à 2000) ;
- données publiées en langue anglaise ou française provenant des systèmes de surveillance des États-Unis et des pays d'Europe de l'Ouest (MMWR, *Eurosurveillance Monthly*, *Sexually Transmitted Diseases*, rapports de surveillance de la « *Health protection agency* » au Royaume Uni) ;
- publications de l'OMS ;
- articles faisant référence à des investigations d'épidémie ou à des enquêtes ;
- revues systématiques abordant des problématiques spécifiques (impact de la syphilis sur l'incidence du VIH) ;

- quatre études présentant une analyse multivariée permettant d'étudier les facteurs de risque de la syphilis (deux aux Etats-Unis, une en France et une aux Pays-Bas réalisée avant 1999) (45-48). Deux autres études cas-témoins sur des petits échantillons ont été publiées uniquement sous forme de posters et ont été colligées dans l'article de Peterman *et al.* (49). Les études descriptives, nombreuses, rapportant sans les comparer les caractéristiques des populations atteintes ne seront pas présentées.

— *Limites des données disponibles*

L'analyse de littérature présente des limites :

- la quantité et la qualité des données publiées sont très variables en fonction des pays : la littérature est très abondante pour les États-Unis et le Royaume-Uni, beaucoup moins pour les pays du Sud, la Belgique et les pays nordiques ;
- il est parfois difficile de distinguer les cas prévalents des cas incidents dans les publications ;
- certaines données de surveillance ne sont publiées que dans des rapports rédigés dans la langue du pays : Portugal, Italie, Espagne (où les données sont très parcellaires pouvant concerner une seule clinique IST) ;
- les systèmes de surveillance sont très différents en fonction des pays :
 - o la définition de cas peut être fondée sur des critères cliniques et/ou biologiques variables d'un pays à l'autre,
 - o le dispositif peut être fondé sur une notification obligatoire et/ou un réseau de surveillance. La notification des cas peut reposer sur les laboratoires et/ou les cliniciens. Le réseau de surveillance peut être plus ou moins étendu à l'ensemble du territoire et impliquer des structures cliniques et/ou des laboratoires volontaires. Il en résulte une exhaustivité et une représentativité variables des données,
 - o les données comportementales ne sont pas toujours recueillies et proviennent, quand elles le sont, de questionnaires ou d'autoquestionnaires dont l'interprétation doit rester prudente.

III.1.3. Description des différents systèmes de surveillance

Une description des systèmes de surveillance des pays développés comparables à la France est présentée dans le *tableau 16*.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 16. Systèmes de surveillance de la syphilis dans les pays occidentaux en 2006.

Pays	Déclaration obligatoire	Réseau de surveillance	Notification des partenaires	Orientation sexuelle
France	Par les cliniciens de 1942 à juillet 2000.	RS s'appuyant sur des structures volontaires (principalement des DAV) mis en place en 2001 à Paris puis étendu à d'autres grandes villes	Pas d'obligation légale	OS et données comportementales recueillies dans le RS grâce à un autoquestionnaire
États-Unis	Par les cliniciens aux autorités sanitaires des États Recueil non harmonisé entre les États.		Oui	Non recueillie (utilisation du <i>sex-ratio</i>)
Royaume-Uni	Surveillance de routine fondée sur les cliniques IST qui doivent obligatoirement collecter les cas d'IST depuis 1917 (sous forme de données agrégées). Surveillance volontaire renforcée en 1999 à Manchester, en 2001 à Londres puis étendue à l'ensemble du territoire en 2002 (compléments d'information, données individuelles). Surveillance complétée par : - la déclaration des diagnostics de syphilis par tous les laboratoires - 5 laboratoires de référence pour le diagnostic de syphilis déclarent les cas et fournissent des informations complémentaires.		Pas d'obligation légale mais encouragée avec un « guide des pratiques »	
Allemagne	Jusqu'en 2000 par les cliniciens. À partir de 2001, par les laboratoires à l'Institut Robert Koch et par les cliniciens qui complètent les informations (cliniques, sociodémographiques).	Fondé sur un réseau incluant des hôpitaux et des cliniques privées.	pas d'obligation légale	Données comportementales recueillies dans le réseau (auto-questionnaire).

Tableau 16 (suite). Systèmes de surveillance de la syphilis dans les pays occidentaux en 2006.

Pays	Déclaration obligatoire	Réseau de surveillance	Notification des partenaires	Orientation sexuelle
Belgique	Par les cliniciens (depuis 1945)	RS s'appuyant sur des cliniciens volontaires (depuis octobre 2000), recueil de données sur une période de 4 à 6 mois par an (de 27 à 63 sites participent) RS s'appuyant sur des laboratoires (116 laboratoires représentant 70% des analyses micro biologiques de la Belgique) depuis 2001.	Pas d'obligation légale	
Danemark	Par les cliniciens (informations collectées : sexe, âge, OS, statut VIH, lieu de contamination) Diagnostics des cas de syphilis par le laboratoire de référence de la syphilis (notification des cas anciens et récents)		Pas d'obligation légale mais un « guide des pratiques » existe	Oui
Espagne	Oui	oui	Pas d'obligation légale	
Finlande	Par les cliniciens depuis 1986 et par les laboratoires depuis 1995	RS des IST (cliniques IST, structures publiques) existant depuis 1995,.	Pas d'obligation légale	Oui (recueil de données comportementales)
Irlande	Depuis 1947 par les cliniciens. Depuis 2004 par les laboratoires Surveillance renforcée à partir des cliniques IST (recueil d'informations individuelles sur l'OS, l'usage de drogues, les comportements sexuels, etc.) depuis janvier 2000.		Pas d'obligation légale mais un « guide des pratiques » existe	Oui

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 16 (fin). Systèmes de surveillance de la syphilis dans les pays occidentaux en 2006.

Pays	Déclaration obligatoire	Réseau de surveillance	Notification des partenaires	Orientation sexuelle
Italie	Oui	Oui	Pas d'obligation légale mais un « guide des pratiques » existe	
Norvège	Oui	Oui	Obligatoire	
Pays-Bas	Non	Depuis 2003 (5 cliniques IST et 9 services de santé publique).	Pas d'obligation légale mais un « guide des pratiques » existe	
Suède	Par les cliniques.		Oui, avec l'obligation de se faire dépister si il y a un contact sexuel avec un partenaire infecté	

DO : déclaration obligatoire, NP : notification des partenaires, OS : orientation sexuelle, RS : réseau sentinelle, ΣI et II : syphilis primaire et secondaire

À l'exception de la France et des Pays-Bas, la syphilis est à déclaration obligatoire dans tous les pays.

La notification des partenaires peut être obligatoire (Suède, Norvège) ou largement encouragée (Royaume-Uni, États-Unis). Elle fait l'objet d'un chapitre spécifique.

III.2. Situation épidémiologique dans les pays développés

Une synthèse des principales caractéristiques des épidémies récentes est proposée dans le *tableau 17*. Ces caractéristiques sont ensuite détaillées dans les paragraphes qui suivent.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 17. Principales caractéristiques des épidémies récentes dans les pays occidentaux.

Pays	Début de l'épidémie	Définition de cas	Nombre de cas	Caractéristiques des cas	Références
France	Novembre 2000 à Paris	Σ I, II, LP (< 1 an)	2000-2004 : 1 511 cas diagnostiqués dans le réseau sentinelle	Ensemble des cas : HSH : 84 % (dont 50 % sont VIH+) Hétérosexuels : 16 %. Femmes : 4 %	(50) (51)
États-Unis	Endémie dans la population noire des États du Sud Épidémie en 1982 chez les HSH Nouvelle épidémie chez les HSH début 2000 (Los Angeles, puis à New York, Atlanta, Fort Lauderdale, Miami, San Francisco, Seattle, Chicago et Houston)	Σ I et II	7 980 cas en 2004 (2,7/100 000 habitants)	HSH : 64 % dont 20-73 % sont VIH+	(49) (52) (53) (54) (46)
Royaume- Uni	Première épidémie en 1997 à Bristol puis à Londres et Manchester en 1999	Σ I, II et LP	2 254 cas en 2004 diagnostiqués dans les cliniques IST	HSH : 47 % de l'ensemble des cas dont 14 à 53 % sont VIH+ Augmentation récente également des cas chez des hommes hétérosexuels noirs et nés à l'étranger	(55) (56) (57)

Tableau 17(suite). Principales caractéristiques des épidémies récentes dans les pays occidentaux.

Pays	Début de l'épidémie	Définition de cas	Nombre de cas	Caractéristiques des cas	Références
Allemagne	Hambourg (1999) Berlin (1999)	MFN+ ou PCR+, ou présence d'anticorps avec au moins deux méthodes différentes, ou anticorps incomplets mais signes cliniques évocateurs de Σ I ou de lésion cutanée de syphilis			(58) (59)
Belgique	Anvers, début de l'année 2001	Syphilis active. Aucune définition imposée. Si les laboratoires donnent des informations, sont considérés comme Σ active : un VDRL/RPR + ou un titre > 1/8 et un test tréponémique + ou tréponème mis en évidence au MFN+	À partir de la DO : - 271 (2001), - 204 (2002), - 300 (2003) Augmentation de 91% dans le RS de laboratoires entre 2003 et 2004	RS de cliniciens (2000-2004) : HSH : 75 % dont 59 % sont VIH+, les HSH représentent 80 % des cas chez les hommes (âge moyen des cas = 37 ans) Hétérosexuels : 19 %	(60)
Danemark	2003-2004	Σ récente (I, II et LP < 2 ans)	2003 : 108 notifications des laboratoires et 83 des cliniciens 2004 : 136 notifications des laboratoires et 124 des cliniciens	2003-2004 : HSH : 78 % dont 37 % sont VIH+ La majorité des cas résident à Copenhague et sa banlieue.	(61)
Espagne			Données issues d'une seule clinique IST de Barcelone	Hommes : 95 % des cas dont 86 % sont HSH dont 39 % sont VIH+ (¾ connaissent déjà leur statut VIH).	(62) Pas de données nationales publiées

Tableau 17(suite). Principales caractéristiques des épidémies récentes dans les pays occidentaux.

Pays	Début de l'épidémie	Définition de cas	Nombre de cas	Caractéristiques des cas	Références
Finlande	Pic épidémique en 1995 : (3,3/100 000), 169 cas Cluster de 18 hétérosexuels observé à Tampere (ville au sud de la Finlande)	Pour les laboratoires, le VDRL est utilisé en première intention et le TPHA ou un autre test spécifique sont utilisés comme test de confirmation	2000 : 156 cas notifiés	Principalement des hommes hétérosexuels finlandais dont plus de la moitié se sont contaminés en ex - Fédération de Russie (commerce du sexe)	(63)
Irlande	Début en 2000 (à Dublin) avec un pic en juillet 2001	Σ I, II et LP et non infectieuse	Janvier 2000 à déc 2003 : 547 cas de Σ infectieuse	- Homo-bisexuels : 76 % (415/547) dont 25 % sont VIH+ - 31 % ont déclaré des fellations non protégées - 16 % des pénétrations anales non protégées récentes	
Italie	Épidémie à Milan en 2001		Dans une clinique IST à Milan : 46 cas en 2000 et 211 en 2002	- HSH : 85 % dont 26 % sont VIH+ (la moitié connaissaient déjà leur séropositivité)	(64) Pas de données nationales publiées
Norvège	Première épidémie à Oslo en 1998			Sur 59 sujets (principale une clinique IST d'Oslo) : Homo-bisexuels : 78 % des cas chez les hommes. Hommes : 90 % des cas.	(65) Pas de données nationales publiées

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 17(fin). Principales caractéristiques des épidémies récentes dans les pays occidentaux.

Pays	Début de l'épidémie	Définition de cas	Nombre de cas	Caractéristiques des cas	Références
Pays-Bas	Amsterdam en 2000 puis Rotterdam, la Hague et Utrecht. Une épidémie chez les prostituées en 95-97 à Rotterdam.		Nombre de cas 2000 – 2003 : 506	Homo-bisexuels : 87 % des cas chez les hommes	(66)
Suède	1999		2004 : 192 cas (dont la moitié à Stockholm)	Au niveau national : (2004) - HSH : 60 % - hétérosexuels : 38 % (mais disparité régionale entre Stockholm et la province). - co-infection VIH chez les HSH : 20 à 31 %	(67)

DO : déclaration obligatoire, MFN : microscopie à fond noir, NP : notification des partenaires, OS : orientation sexuelle, RS : réseau sentinelle, ΣI et II : syphilis primaire et secondaire, HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

III.2.1. Situation épidémiologique en France

— *Historique de la surveillance de la syphilis en France*

Déclaration obligatoire et notification des partenaires

La syphilis est devenue une maladie à déclaration obligatoire en 1942. L'objectif principal de la déclaration obligatoire était le contrôle de l'infection et non la surveillance épidémiologique.

Depuis de nombreuses années, les cliniciens ne déclaraient plus les cas de syphilis, en particulier les médecins de ville : selon une enquête réalisée en 1978 dans un département, 80 % des IST étaient prises en charge par des médecins de ville, principalement des médecins généralistes et gynécologues (les enquêtes récentes de Baromètre Santé confirment cette caractéristique), alors que 90 % des notifications étaient réalisées par les DAV (68).

En France, le Code de la santé publique prévoit que le médecin prenant en charge le sujet index est tenu de l'informer de « la nécessité d'avertir son ou ses partenaires sexuels de consulter un médecin ». Il n'existe donc qu'une obligation d'information pour le médecin. La procédure de notification ne fait pas intervenir les services de santé et ne fait pas l'objet de recommandations.

Évolution de la maladie avant 2000

Compte tenu du dispositif et des modalités de prise en charge des IST, les données de surveillance sur cette maladie étaient très parcellaires en France avant la résurgence de la syphilis en 2000. On dispose néanmoins de données nationales, issues des DAV, publiées dans les années 90 (69). L'analyse de ces données entre 1985 et 1990 montre que le nombre de syphilis primaires et secondaires a diminué jusqu'en 1987 et a fluctué à partir de cette date (69). Sur la même période, le nombre global de syphilis primaires et secondaires diagnostiquées dans les DAV parisiens a diminué à partir de 1980 avec cependant une petite augmentation en 1982-1983 des syphilis primaires pour diminuer à nouveau après. Les cas survenaient principalement chez des hommes (*sex-ratio* entre 6 et 7,2). Les données d'un DAV à Strasbourg entre 1973 et 1992 confirment globalement ces tendances : le nombre de syphilis a diminué régulièrement depuis 1979 mais une forte diminution est observée à partir de 1984 : 168 cas ont été recueillis en 1972 contre 2 seulement en 1992 (70).

Il n'existe pas de données nationales postérieures à 1990 mais les rapports d'activité de certains DAV montrent que la syphilis était devenue une maladie très rare. Dans les DAV parisiens, moins de 40 cas de syphilis étaient déclarés à la fin des années 90.

Suppression de la DO et mise en place du système de surveillance

C'est dans ce contexte, à savoir un nombre faible de cas et une sous-déclaration importante, qu'en juillet 2000, une modification du Code de la santé publique a levé l'obligation de déclarer les maladies vénériennes (ordonnance 2000-548 du 15 juin 2000).

Fin novembre 2000, un nombre inhabituel de syphilis a été diagnostiqué dans le DAV de l'hôpital Tarnier (Paris) en l'espace de 6 semaines, suggérant une augmentation de la transmission de la syphilis (71) (72).

Cette augmentation brutale du nombre de cas a conduit, dans un premier temps, à mettre en place une enquête épidémiologique afin de confirmer les cas et de les investiguer (71). L'enquête épidémiologique, étendue à l'ensemble des DAV parisiens, a permis d'élaborer une définition de cas de syphilis infectieuse et de collecter le nombre de cas à partir de 1998.

Dans un deuxième temps, un système de surveillance a été organisé par l'InVS, d'abord à Paris à partir de 2001, puis étendu progressivement aux vingt plus grandes villes de France à partir de juin 2002. Les sites participants, encore impliqués à ce jour, sont volontaires et incluent les DAV, les consultations hospitalières de dermatologie, de maladies infectieuses, de médecine interne et un réseau parisien de médecins de ville (Rézo-85). Les cas à inclure sont les patients ayant un diagnostic de syphilis infectieuse, c'est-à-dire syphilis primaire, secondaire ou latente précoce de moins de 1 an. Des informations socio-démographiques et le statut VIH sont collectés ainsi que des données comportementales (à l'aide d'un auto-questionnaire).

Parallèlement à ce système, les ventes d'Extencilline® sont également collectées à titre d'indicateur complémentaire. En effet, l'Extencilline® constitue le traitement quasi exclusif de la syphilis en France. Ses autres indications (infections à streptocoque dont l'érysipèle récidivant, rhumatisme articulaire aigu) sont responsables d'un important volume de prescriptions mais ce dernier est peu soumis à variation. Il existe donc un bruit de fond important lié à ces prescriptions, mais les variations observées sont probablement liées en grande partie à l'épidémie de syphilis.

Les données de la base hospitalière nationale des patients séropositifs pris en charge dans un établissement hospitalier (base FHDH) ont également été analysées pour les besoins du présent rapport. Cette base collige les cas de syphilis (sans définition précise des cas) enregistrés comme « événement clinique » dans la base DMI II qui ne concerne que les hôpitaux publics. Sa couverture est cependant nationale et son exhaustivité estimée à 50-60 % des cas. De même les données du PMSI ont été analysées.

— Principales tendances récentes

Enquête 2001

L'enquête épidémiologique mise en place dans les 5 DAV parisiens début 2001 a montré que le nombre de cas de syphilis diagnostiquées est passé de 4 en 1998, à 28 en 2000 et à 33 pour les cinq premiers mois de 2001 (71).

Système de surveillance volontaire (source : InVS)

Les modifications de la composition du réseau de surveillance (réseau initialement parisien puis national à partir de 2002, diminution du nombre de sites participants entre 2002 et 2004 en particulier en Île-de-France) (51,73) incitent à la prudence quant à l'interprétation des résultats. Les principales tendances observées sont présentées ci-dessous.

Analyse globale

Le nombre total de cas inclus dans le système de surveillance est de 1 511, avec respectivement 37 cas en 2000, 207 en 2001, 417 en 2002, 448 en 2003 et 402 cas en 2004. Ainsi, en 2001 le nombre de cas enregistrés a donc pratiquement quintuplé par rapport à 2000 puis pratiquement doublé en 2002 (+ 95 %). Il a continué à augmenter légèrement en 2003 (+ 7 %). Le nombre total de cas déclarés a diminué légèrement pour la première fois en 2004 (- 10 %).

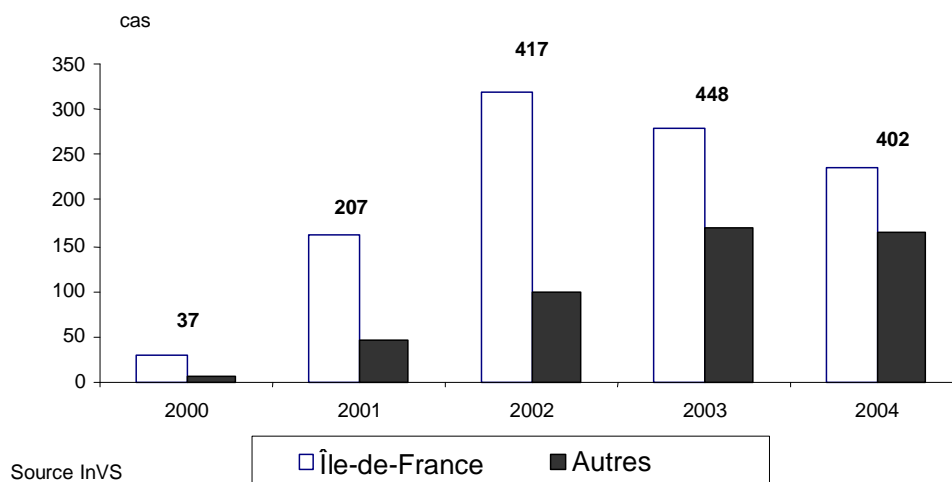
Analyse par région

En 2001 et 2002, plus de trois quarts des cas ont été diagnostiqués en Île-de-France, la proportion s'étant ensuite équilibrée avec la province.

En Île-de-France, une diminution du nombre de cas à partir de 2003, poursuivie en 2004, a été enregistrée. Elle était de 15 % en 2004 tous sites confondus et de 14 % dans les 8 sites franciliens ayant participé à la surveillance de 2002 à 2004.

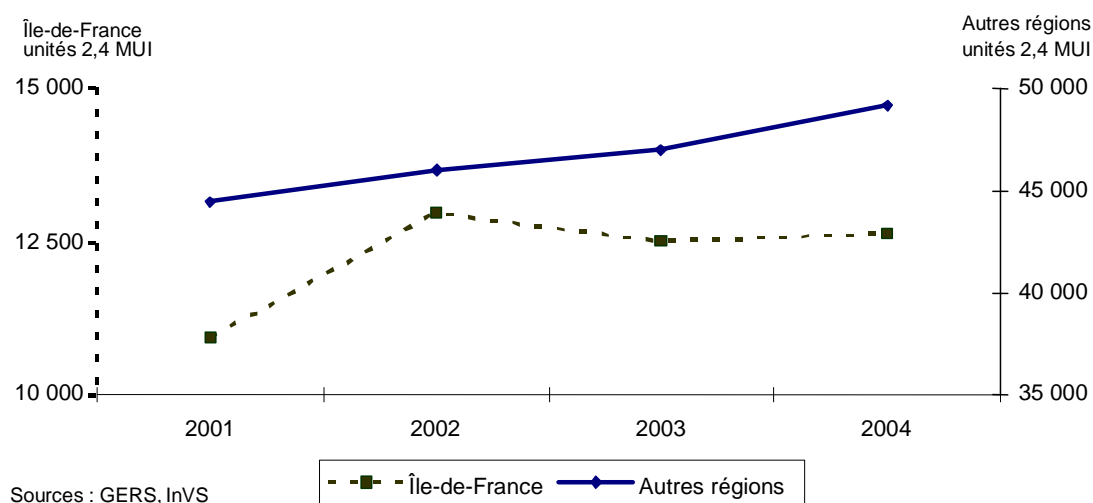
En régions, le démarrage de l'épidémie a été enregistré avec un décalage d'environ 1 an et le nombre de cas inclus a continué à augmenter jusqu'en 2003. Il n'a diminué que très faiblement en 2004, voire continué à augmenter de 5 % si l'on ne considère que les sites ayant participé à la surveillance sur 3 années consécutives.

Figure 1. Distribution des cas de syphilis par région, Réseau de surveillance de la syphilis, 2000-2004.



Évolution des ventes d'Extencilline® (source GERS)

Les ventes ont augmenté de 10 % entre 2001 et 2004 pour l'ensemble de la France (figure 2). À Paris, les données indiquent une légère baisse en 2003 et une stabilisation en 2004. En région les ventes ont augmenté jusqu'en 2004 (augmentation de 5 %). Ces données sont compatibles avec les tendances observées dans le système de surveillance et indiquent une augmentation importante du nombre de cas en région parisienne jusqu'en 2002, puis une légère diminution à partir de 2003, alors que l'épidémie continuait d'augmenter en région.

Figure 2. Évolution des ventes d'Extencilline par région, France, 2001-2004.

Base de données hospitalières française des patients séropositifs (source : FHDH, D Costagliola)

Chez l'ensemble des patients VIH+ qui ont consulté à l'hôpital, les données de la base FHDH (*French Hospital Database on HIV*) montrent une augmentation des cas de syphilis amorcée à partir de 1999-2000 (presque triplement du nombre de cas sur ces 2 années), une augmentation importante en 2001 et en 2002 (augmentation d'un facteur 4 en 2 ans) puis une stabilisation en 2003, 2004 et 2005. Une très grande proportion de cas touche des patients homosexuels (figure 3).

L'augmentation des cas de syphilis a débuté en région parisienne dès 1999 et s'est poursuivie en 2000, 2001 et 2002 (multiplication d'un facteur 8 du nombre de cas sur la période). Une diminution a été amorcée dès 2003 de l'ordre de 10 % et s'est poursuivie en 2004. Elle s'est accentuée en 2005 (- 30 %).

En région, le début de l'épidémie a été observé en 2001, le nombre annuel de cas a augmenté en 2002, 2003, 2004 et 2005 (d'un facteur 10 sur la période) (figure 4).

Figure 3. Nombre de cas de syphilis chez les patients séropositifs pour le VIH. Ensemble des cas et patients ayant contracté le VIH par voie homosexuelle (1992-2005, source FHDH).

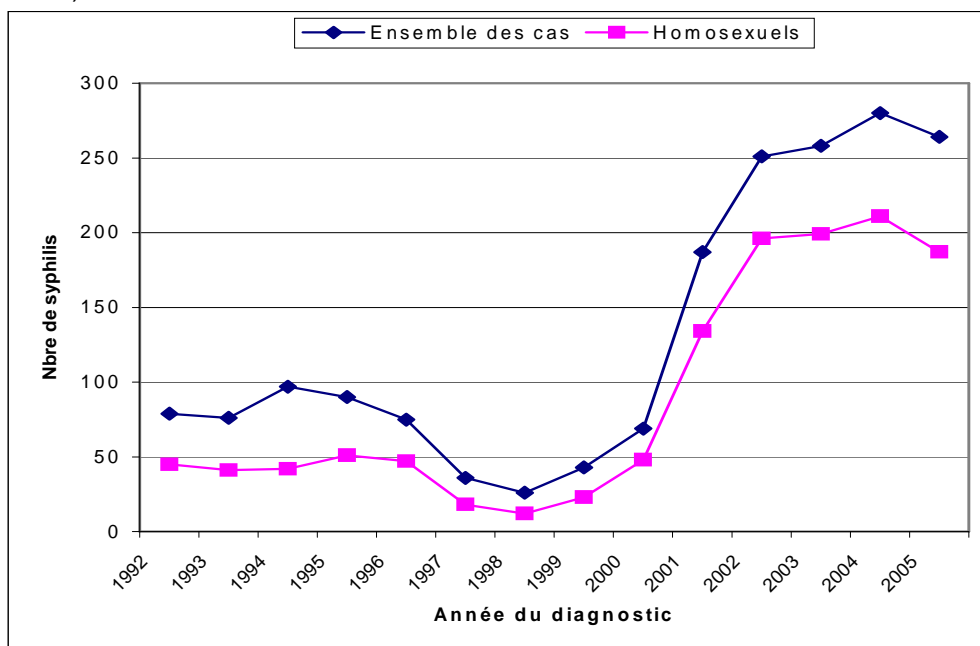
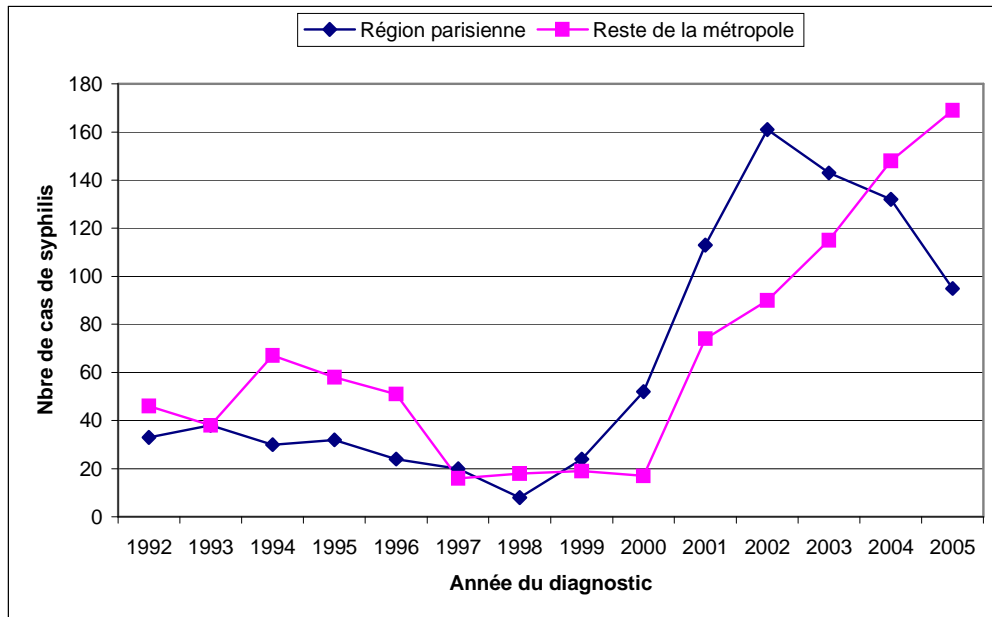


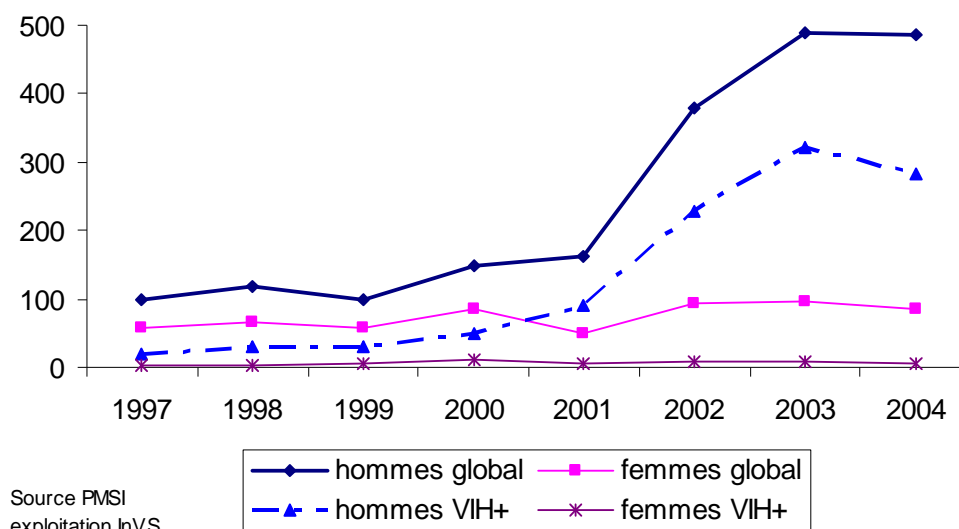
Figure 4. Nombre de cas de syphilis chez les patients séropositifs pour le VIH en Île-de-France et pour l'ensemble des autres régions (1992–2005, source FHDH).



Base de données hospitalières du PMSI (source : PMSI/exploitation InVS)

Les données issues de la base de données hospitalières du PMSI montrent une augmentation sensible des diagnostics de syphilis parmi les personnes hospitalisées quel que soit le service à partir de 2002. Ces diagnostics concernent principalement des hommes infectés par le VIH (figure 5).

Figure 5. Nombre de syphilis précoce, PMSI, France, 1997-2004.



Source : données du PMSI/exploitation InVS

Enquêtes de comportement

Les enquêtes de comportements réalisées auprès des homosexuels depuis 2000 (enquête Presse Gay répétée en 2000 et 2004 ou Baromètre Gay répétée en 2000, 2002 et 2005) montrent que la proportion des homo-bisexuels qui déclaraient une syphilis dans l'année a augmenté de 1 à 4 % entre 2000 et 2005 dans les enquêtes Baromètre Gay et de 0,5 % à 2,3 % entre 2000 et 2004 dans les enquêtes Presse Gay (source InVS).

— Caractéristiques des cas (période 2000-2004)

Comme indiqué dans le paragraphe précédent les cas de syphilis enregistrés dans la base PMSI concernent dans une proportion très importante des hommes infectés par le VIH. De plus, les cas enregistrés dans la base FHDH des patients séropositifs suivis à l'hôpital concernent également pour une proportion très importante des hommes homosexuels. Enfin, l'augmentation des diagnostics de syphilis déclarés par les homosexuels dans le cadre des enquêtes de comportements est également observée (source InVS). Globalement, le nombre de syphilis déclarées par les homosexuels dans l'année a quadruplé entre 2000 et 2004-2005 (de 1 à 4 % entre 2000 et 2005 selon les enquêtes Baromètre Gay et de 0,5 % à 2,3 % entre 2000 et 2004 selon les enquêtes Presse Gay). L'ensemble de ces données suggère une prépondérance des cas au sein de la communauté homo et bisexuelle et plus particulièrement chez les sujets infectés par le VIH.

Le réseau de surveillance (décrit au début de ce chapitre) observe également une prépondérance des cas de syphilis chez les homo-bisexuels et permet une analyse descriptive des sujets atteints grâce au recueil des données pour chaque cas.

Les *tableaux 18* et *19* résument les caractéristiques des sujets diagnostiqués dans le réseau de surveillance entre 2000 et 2004.

Tableau 18. Distribution des cas de syphilis par sexe, âge et orientation sexuelle, Réseau de surveillance de la syphilis, 2000-2004.

	2000 nombre (%)	2001 nombre (%)	2002 nombre (%)	2003 nombre (%)	2004 nombre (%)	Total Nombre (%)
Sexe						
Hommes	36 (97)	196 (95)	402 (97)	430 (96)	383 (95)	1 447 (96)
Femmes	1 (3)	11 (5)	14 (3)	18 (4)	19 (5)	63 (4)
Non documenté	-	-	1 (0)	-	-	1 (0)
Âge médian [quartiles]						
Hommes	37 [30-41]	35 [30-41]	36 [31-43]	36 [31-41]	36 [30-43]	36 [31-42]
Femmes	23	29 [25-41]	28 [20-47]	36 [25-42]	30 [21-33]	31.5 [22-37]
Orientation sexuelle						
Homo-bisexuels masculins	30 (81)	170 (82)	348 (83)	370 (83)	336 (83)	1 254 (83)
Hétérosexuels	7 (19)	37 (18)	66 (16)	72 (16)	63 (16)	245 (16)
Non documenté	-	-	3 (1)	6 (1)	3 (1)	12 (1)
Total par an	37	207	417	448	402	1 511

Source InVS

Tableau 19. Caractéristiques des personnes atteintes de syphilis par orientation sexuelle, Réseau de surveillance de la syphilis, données cumulées 2000-2004.

	Homo-bisexuels masculins n = 1254		Hétérosexuels n = 245	
	Documentés N (%)		Documentés N (%)	
Statut VIH	1203 (96)		220 (90)	
Positif	645 (54)		27 (12)	
Négatif	558 (46)		193 (88)	
Antécédents de syphilis	1004 (80)		211 (86)	
Oui	202 (20)		18 (9)	
Non	802 (80)		193 (91)	
Partenaire avec une syphilis	765 (61)		160 (65)	
Oui	152 (20)		33 (21)	
Non	613 (80)		127 (79)	
Nombre de partenaires (dans les 12 derniers mois)	745 (59)		145 (59)	
Un	67 (9)		58 (40)	
Deux à cinq	227 (31)		65 (45)	
Six à vingt	307 (41)		21 (14)	
Plus de vingt	144 (19)		1 (1)	
Utilisation systématique du préservatif pour les pénétrations (anales/vaginales)	796 (63)		157 (64)	
Oui	396 (50)		20 (13)	
Non	400 (50)		137 (87)	
Utilisation systématique du préservatif pour les fellations	798 (64)		128 (53)	
Oui	22 (3)		3 (2)	
Non	776 (97)		125 (98)	
Connaissance du partenaire source	482 (48)		78 (42)	
Oui	145 (30)		33 (42)	
Non	337 (70)		45 (58)	

Source InVS

Répartition homme/femme et par orientation sexuelle

Depuis la résurgence de la syphilis en 2000 et jusqu'en 2004, le profil des patients atteints de syphilis reste globalement stable selon le réseau de surveillance (51,74) :

- 83 % de patients masculins homosexuels (81 à 83 %) ;
- 13 % d'hommes hétérosexuels (12 à 16 %) ;
- 4 % de femmes (3 à 5%).

Facteurs de risque de la syphilis

Une analyse multivariée avec un modèle de régression logistique a été réalisée à partir des résultats de l'enquête conduite dans les CDAG parisiens entre mai et septembre 2002 afin d'identifier les facteurs associés à un test syphilis positif (47). Un test positif était considéré dans cette analyse comme en faveur d'une syphilis infectieuse. Un test de syphilis positif était significativement associé aux facteurs suivants : être âgé de plus de 30 ans, être séropositif (ORa = 8,45) et être un homosexuel masculin (ORa = 4,29 par rapport aux hétérosexuels multipartenaires).

Hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH) (2000-2004)

Les HSH représentent 83 % des cas diagnostiqués dans le réseau de surveillance, leur proportion est plus élevée en Île-de-France (87 %) que dans les autres régions (76 %).

Syphilis et VIH

Plus de la moitié des HSH diagnostiqués avec une syphilis dans le réseau sont infectés par le VIH (54 %).

À noter que la proportion de séropositifs, parmi les homo-bisexuels, a diminué entre 2001 et 2003 en IDF, alors qu'elle est restée stable dans les autres régions. La proportion de syphilis latentes précoces a également augmenté en IDF. Ces deux tendances observées en Île-de-France peuvent s'expliquer en partie par la campagne d'incitation au dépistage réalisée en 2002. Cette campagne a permis de dépister d'une part des homosexuels qui n'étaient pas déjà dans un réseau de soins (les homosexuels séropositifs étant souvent déjà pris en charge puisque la découverte de la séropositivité VIH au moment du diagnostic de syphilis concerne un nombre de cas plutôt faible : 94 cas soit 14 % de l'ensemble des séropositifs) et d'autre part des personnes asymptomatiques avec des syphilis latentes.

Syphilis et comportements à risque

Les HSH présentant une syphilis déclarent des comportements à risque. Les homo-bisexuels déclarent un nombre élevé de partenaires (plus de 10 partenaires dans les 12 derniers mois) et ne protègent quasiment jamais les fellations (3% d'utilisation systématique du préservatif). Cette pratique est citée comme à l'origine de la contamination par plus de la moitié des répondants. Le partenaire à l'origine de la contamination est inconnu dans plus de 70 % des cas. De plus, 20 % des homosexuels avec une syphilis ont déjà eu un antécédent de syphilis.

Les enquêtes de comportements chez les homosexuels (enquêtes Presse Gay et Baromètre Gay, InVS) corroborent les résultats. Elles montrent que les pratiques à risque, mesurées par la fréquence des pénétrations anales non protégées, augmentent depuis 2000, en particulier chez les HSH séropositifs. Les résultats des enquêtes Presse Gay en 2004 et l'enquête Baromètre Gay en 2005 indiquaient que les homosexuels séropositifs déclaraient respectivement 56 % et 63 % de pénétrations anales non protégées, le plus souvent avec des partenaires anonymes ou des partenaires occasionnels.

Enquêtes hospitalières

Hormis les données issues du système de surveillance, 3 études ont été publiées ces dernières années sur des cas de syphilis chez des patients suivis pour une infection à VIH dans des hôpitaux à Nîmes, Lyon et Paris (hôpital Tenon) (75-77) (*tableau 20*). Il s'agit de petites séries de cas de syphilis (entre 27 et 71 sujets) mais leurs résultats sont assez conformes aux données de la surveillance : la syphilis survient principalement chez des homosexuels (de 50 à 100 % des cas) fréquemment séropositifs (52 à 100 % des cas).

Tableau 20. Comparaison des caractéristiques des cas de syphilis survenus dans 3 études hospitalières françaises, 2000-2003.

Études	(76)	(75)	(77)
Nombre de cas	28	27	71
Période de l'étude	2001-2002	Janv-juil 2003	Janv 2000-déc 2002
Lieu de l'étude	Lyon (hôpital)	Nîmes (plusieurs services du CHU)	Paris – hôpital Tenon (service maladies infectieuses)
Stade de la syphilis			
Primaire		11 % (3)	25 %
Secondaire		44 % (12)	48 %
Tertiaire		11 % 3	1 %
Latente précoce		30 % (8)	20 %
Inconnu		4 % (1)	-
Sexe	26 hommes (93%)	18 hommes (67%)	71 hommes (100%)
Age (moyenne)	34 ans	46 ans	36 ans
Orientations sexuelles			
Homosexuel	50% (13)	80 % (12)	100 % (71)
Hétérosexuel	4 % (2)	20 % (3)	-
Inconnu	46 % (13)	-	-
Co-infection VIH	64 % (18)	52 % (14)	100 % (71)*
Connaissance du statut VIH	89 % (16)	100 % (14)	91 % (65)
Charge virale indétectable	20 %	50 % (7)	

*connaissance de la sérologie depuis 9 ans en moyenne

Population hétérosexuelle

Elle ne représente que 17 % de l'ensemble des cas du réseau de surveillance, la proportion est plus élevée dans les autres régions (24 %), qu'à Paris (13 %).

Il s'agit majoritairement d'hommes, la proportion de femmes est très faible (4 %) (51).

Dans l'étude réalisée dans les CDAG parisiens en 2002, la prévalence de la syphilis parmi les hétérosexuels multipartenaires consultant dans les CDAG était de 0,29 [IC 95 % = 0,15-0,43], contre 2,62 [IC 95 % = 2,18-3,06] chez les homosexuels (47).

Seule une étude française a montré une épidémie de syphilis chez des hétérosexuels en 2001. Il s'agissait d'une épidémie chez des hétérosexuels consommateurs de crack en Guadeloupe qui vivaient dans des situations très précaires. Cette épidémie s'est développée autour d'un foyer social (78). Près d'un quart des cas était également séropositif.

Syphilis et VIH

La proportion de personnes atteintes de syphilis infectées par le VIH est de 11 %, c'est-à-dire que même si elle est très inférieure à celle observée chez les homosexuels diagnostiqués avec une syphilis (50 %), elle est beaucoup plus élevée que dans la population générale.

Syphilis et comportements à risque

Le nombre médian de partenaires lors des 12 derniers mois est de 2. Le préservatif pour les pénétrations vaginales n'est systématiquement utilisé que dans 15 % des cas.

— *Estimation du nombre de cas de syphilis en France en 2004*

Dans le cadre de l'évaluation sur le dépistage de la syphilis réalisée par la HAS, l'objectif était d'évaluer le nombre de cas de syphilis afin d'estimer le poids économique de cette maladie.

Les sources de données disponibles

Le nombre de cas de syphilis en France a été évalué par confrontation de plusieurs sources de données (*tableau 21*) :

- le réseau de surveillance de la syphilis ;
- les données de la base FHDH : base hospitalière nationale des patients séropositifs pris en charge dans un établissement hospitalier ;
- les données de la base PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) : base hospitalière de patients ;
- les données de la base SNIIR-AM (Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie) ;
- les données du GERS : données de vente d'Extencilline par les grossistes en pharmacie ;
- la base THALES : observatoire de la prescription des médecins généralistes.

L'année 2004 a été choisie pour l'estimation du nombre de cas de syphilis car c'est la seule année récente où l'ensemble de ces sources de données est actuellement disponible.

Tableau 21. Description des sources de données disponibles.

	Nombre de cas (année 2004)	Nature des données	Définition de cas	Couverture géographique	Limites des données
Réseau de surveillance	400 cas	Cas de syphilis déclarés par un réseau volontaire d'une centaine de structures (DAV, consultations hospitalières, médecine de ville...) Données cliniques, biologiques, comportementales, sexe, âge.	Syphilis infectieuse < 1 an.	Pas de couverture nationale.	Non exhaustive et non représentative
Base FHDH	250 cas	La syphilis est colligée dans la base DMI II comme un « événement » clinique. Données : sexe, âge, orientation sexuelle.	Pas de définition de cas (tous les stades).	Couverture nationale mais exhaustivité estimée à 50 à 60 %.	Pas de définition de cas. Non exhaustive. Existence de doublons Ne concerne que les sujets VIH+ suivis à l'hôpital public.
Base PMSI	1 176 patients 1 811 séjours	Pour chaque séjour hospitalier d'un patient (hospitalisation classique ou hôpital de jour), le ou les diagnostics principaux et associés sont colligés. Les diagnostics correspondent au code CIM 10. Le PMSI est une base, plusieurs séjours peuvent correspondre au même patient mais le chaînage des données permet d'identifier qu'il s'agit d'un même patient. Données : sexe, âge, et diagnostics.	Pas de définition de cas. La syphilis peut être codée en diagnostic principal ou diagnostic associé et selon quatre différentes classifications : syphilis congénitale, précoce, tardive et « sans précision » (autre)	Couverture nationale (DOM-TOM inclus) et exhaustive des hôpitaux (à l'exception des hôpitaux militaires et de certaines structures privées). Les consultations externes ne sont pas comprises.	Pas de définition de cas. Existence de doublons Concerne uniquement des patients qui ont été hospitalisés pour la syphilis ou une autre pathologie.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 21 (suite). Description des sources de données disponibles.

	Nombre de cas (année 2004)	Nature des données	Définition de cas	Couverture géographique	Limites des données
Base SNIR – AM	1 200 000 sérodiagnostics 30 000 titrages 54 000 Extencilline 2,4 MUI	Les prescriptions des assurés qui ont donné lieu à un remboursement sont colligées. Les données disponibles sont le nombre de « sérodiagnostics », de « titrages » et d'unités d'Extencilline 1,2 MUI et 2,4 MUI prescrites. Données : sexe et classes d'âge.	Pas de définition de cas mais construction à partir de deux indicateurs (un examen biologique : le « titrage » et la prescription d'Extencilline à 2,4 millions) en tenant compte du sexe et de l'âge (voir méthode détaillée).	Couverture nationale (DOM-TOM inclus), recouvre près de 98 % des assurés sociaux mais les prescriptions pour un assuré faites dans le cadre d'une hospitalisation (et donc incluses dans le budget global) ou dans un cadre anonyme ne sont pas colligées dans la base.	Pas de définition de cas, l'indicateur de la syphilis est construit à partir de 2 indicateurs indirects de cette pathologie. Par conséquent, l'indicateur syphilis recouvre des « faux cas ». Possibilité importante de doublons (plusieurs prescriptions concernant le même individu).
Données du GERS	62 000 unités Extencilline 2.4 MUI	Les ventes d'Extencilline aux officines de ville et aux hôpitaux. Il ne s'agit ni de prescriptions, ni d'une consommation d'Extencilline. Les données disponibles sont les dosages d'Extencilline suivants : 2,4 MUI, 1,2 MUI et à 0,6 MUI.	Pas de définition de cas.	Couverture nationale (hormis les DOM-TOM) et exhaustivité.	Pas de définition de cas. Indicateur indirect de la syphilis. L'Extencilline est vendue pour d'autres diagnostics que la syphilis. Plusieurs unités pour un même patient.
THALES	6 813 patients syphilitiques 2 567 patients traités pour leur syphilis	Données recueillies auprès de 1200 médecins généralistes informatisés (échantillon national représentatif ; données extrapolées sur une base de 56 000 médecins généralistes). Nombre de patients avec un diagnostic de syphilis, et nombre de patients traités par Extencilline pour une syphilis. Données : sexe, âge.	Pas de définition de cas.	France entière (échantillon des médecins généralistes).	Pas de définition de cas. Médecine générale ; pas de spécialités (dermatologues).

Tableau 21 (fin). Description des sources de données disponibles.

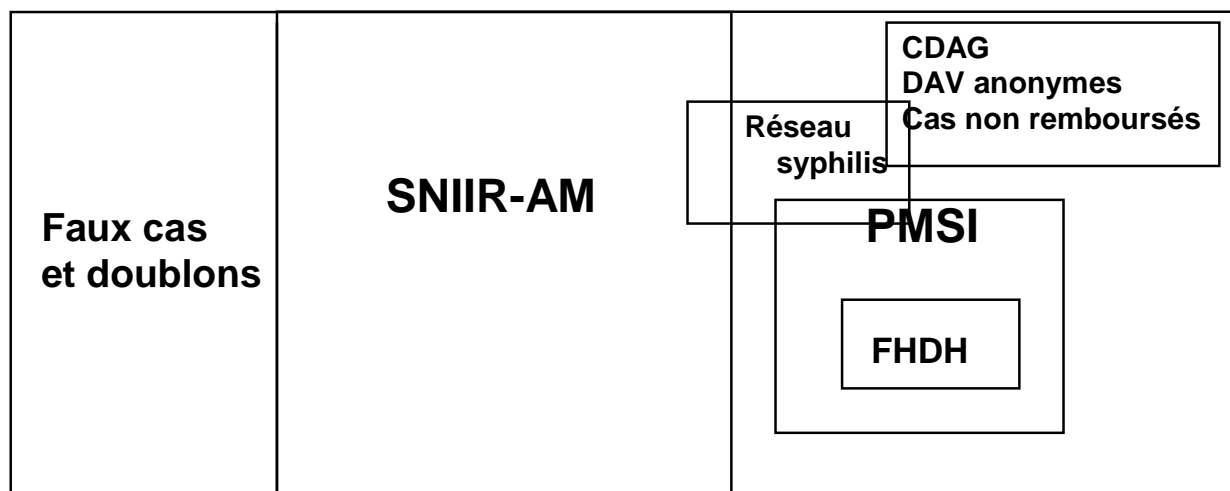
	Nombre de cas (année 2004)	Nature des données	Définition de cas	Couverture géographique	Limites des données
Cnamts	978 650 sérodiagnostics	Les prescriptions des assurés du régime général qui ont donné lieu à un remboursement : les données sont le nombre de « sérodiagnostics », de « titrages » et d'unités d'Extencilline 1,2 MU et 2,4 MU prescrites, et le nombre de patients correspondant (disponible en 2005). Données : sexe et classes d'âge.	Construction d'un indicateur à partir des patients ayant eu un remboursement d'un titrage <u>et</u> d'une injection d'Extencilline (disponible 2005).	Uniquement les prescriptions délivrées en officine de ville et les examens biologiques payés à l'acte. Couverture nationale hormis DOM-TOM (environ 75 % de la base SNIIR-AM).	Pas d'actes réalisés dans les hôpitaux (hospitalisation, et consultations externes) ou dans les structures avec anonymat. Pas de couverture des régimes spéciaux et DOM-TOM. Données individuelles disponibles à partir de 2005.
	21 186 titrages				
	54 000 Extencilline 2,4MUI				

Limites des données disponibles

Les principales limites des différentes sources de données sont l'absence de définition de cas, l'existence de doublons, l'absence d'exhaustivité et de représentativité (*tableau 21*) :

- À l'exception des cas de syphilis déclarés dans le cadre du réseau de surveillance, la définition de la syphilis pose problème pour toutes les autres sources, à des degrés divers : de peu élevé dans le cadre du FHDH (on peut supposer que les infectiologues qui suivent les sujets ont correctement diagnostiqué les syphilis), à très élevé dans la base SNIIR-AM ou la base GERS (prescription pour d'autres pathologies, l'érysipèle par exemple) avec pour conséquence un nombre important de « faux cas ».
- Le problème des doublons est très important pour la base SNIIR-AM et le GERS en l'absence de données individuelles (plusieurs injections possibles pour un même patient). Dans la base PMSI, il est possible d'éliminer les doublons en utilisant le « chaînage » et de distinguer les sujets qui ont eu plusieurs hospitalisations au cours d'une même année. La base du GERS correspond au nombre de boîtes d'Extencilline® 2,4 MUI vendues par les grossistes-répartiteurs aux officines et aux hôpitaux.
- Aucune source n'est exhaustive ni représentative de la situation à l'échelle nationale avec des chevauchements entre les différentes sources :
 - le réseau de surveillance n'est pas représentatif. Il recoupe à la fois les bases hospitalières et la base SNIIR-AM car il comprend des structures hospitalières (DAV hospitaliers, consultations hospitalières) et des sites où le traitement est acheté dans les officines de ville (médecins libéraux ou exerçant dans des DAV où les traitements ne sont pas disponibles sur place) ;
 - la base SNIIR-AM couvre les syphilis diagnostiquées en ville, et par conséquent comprend une partie des syphilis du réseau de surveillance ;
 - la base hospitalière des patients séropositifs du FHDH est un sous-ensemble de la base hospitalière PMSI, en revanche, l'intersection SNIIR-AM - FHDH est quasi nulle (les cas de syphilis diagnostiqués à l'hôpital et qui doivent recevoir une deuxième injection d'Extencilline à la sortie de l'hôpital représenteraient les seules situations où il existerait un recouvrement) ;
 - les données issues du GERS (non représentées sur la figure 6) concernent tous les traitements de la syphilis, que ce soit en ville ou à l'hôpital ;
 - un petit nombre de sujets « échapperait » à toutes les bases, hormis celle du GERS : (i) les sujets diagnostiqués et traités de manière anonyme dans un DAV ne participant pas au réseau de la syphilis, et dans une moindre mesure (ii) les patients diagnostiqués en ville dont le traitement ne serait pas remboursé par la sécurité sociale.

Figure 6. Représentation graphique des cas de syphilis dans les différentes bases de données analysées.



Ensemble des cas

Construction d'un indicateur de la syphilis à partir de la base SNIIR-AM

Le diagnostic de syphilis peut être « construit », en tenant compte du sexe et de l'âge, à partir de deux indicateurs :

- un examen biologique, le « titrage », examen réalisé lorsque le sérodiagnostic (TPHA ou VDRL) est positif ;
- la prescription d'Extencilline® à 2,4 MUI.

Utilisation des tableaux de bord issus de la base « source » SNIIR-AM

Les tableaux de bord utilisés dans l'analyse ci-dessous proviennent de la « Datamart - offre de soins » du SNIIR-AM. Ces tableaux de bord comprennent des informations sur les prestations remboursées aux assurés sociaux et en tiers payant de la médecine de ville pour quasiment l'ensemble des régimes des assurés sociaux (mais pas la totalité). Les données ont été recueillies selon la date de soin (et non de remboursement). Les tableaux de bord présentent des données par sexe et par groupes d'âge. La base source SNIIR-AM est beaucoup plus complète, elle intègre le PMSI et permet d'obtenir des données individuelles mais elle n'est pas accessible à des organismes comme l'InVS en routine.

Limite de l'interprétation du titrage et de l'Extencilline

La réalisation d'un titrage ne signifie pas qu'il y ait un diagnostic de syphilis, un titrage pouvant regrouper des situations diverses : syphilis confirmées mais également tréponématose endémique, faux positifs, cicatrices sérologiques, suivis sérologiques après traitement. Par conséquent, le nombre de titrage surestime largement le nombre de syphilis. Comme l'interprétation du titrage de la syphilis est parfois difficile et le traitement de la syphilis simple (souvent une injection d'Extencilline®), on peut aussi raisonnablement supposer qu'un nombre important d'Extencilline® correspondent à des traitements probabilistes sans certitude diagnostique. L'Extencilline® peut être prescrite à des posologies allant de 1 à 3 injections (voir plus en cas de rechute). L'Extencilline® peut aussi être

prescrite dans d'autres pathologies, et la posologie prescrite dans ce cadre plus importante (érysipèle récidivant).

Les sérologies TPHA-VDRL et les titrages (figures 7 et 8)

Dans la base SNIIR-AM, le nombre de sérodiagnostics de la syphilis (sérologies TPHA - VDRL) et le titrage de ces examens par sexe et groupe d'âge sont disponibles (figures 7 et 8). La figure 7 montre que le nombre de sérodiagnostics est plus important chez les femmes et en particulier est observé dans le groupe d'âge entre 20 et 40 ans, ce qui doit correspondre en grande partie au dépistage de la syphilis au cours de la grossesse. Le nombre des titrages est beaucoup moins élevé et correspond à 2 % de l'ensemble des sérodiagnostics chez la femme et 4 % chez l'homme.

Figure 7. Distribution des sérodiagnostics de la syphilis par classe d'âge et sexe, SNIIR-AM, 2004.

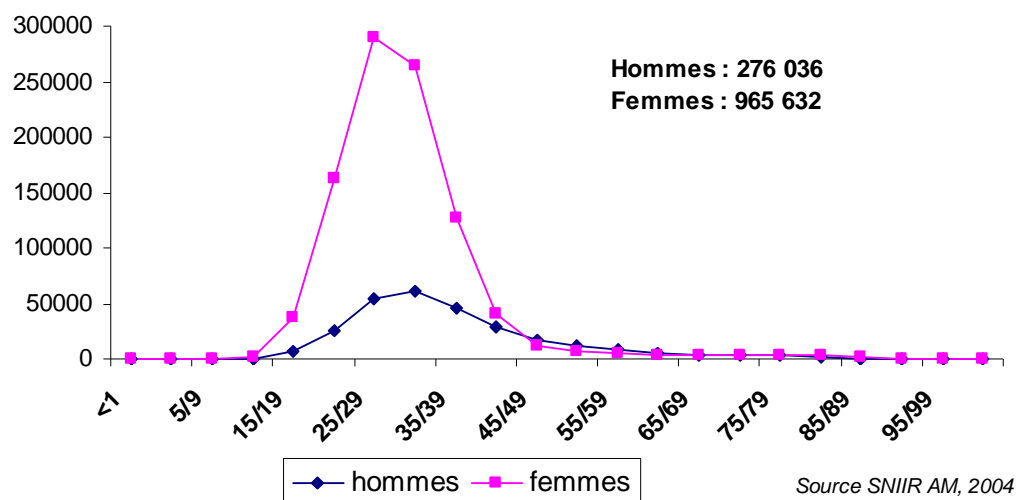
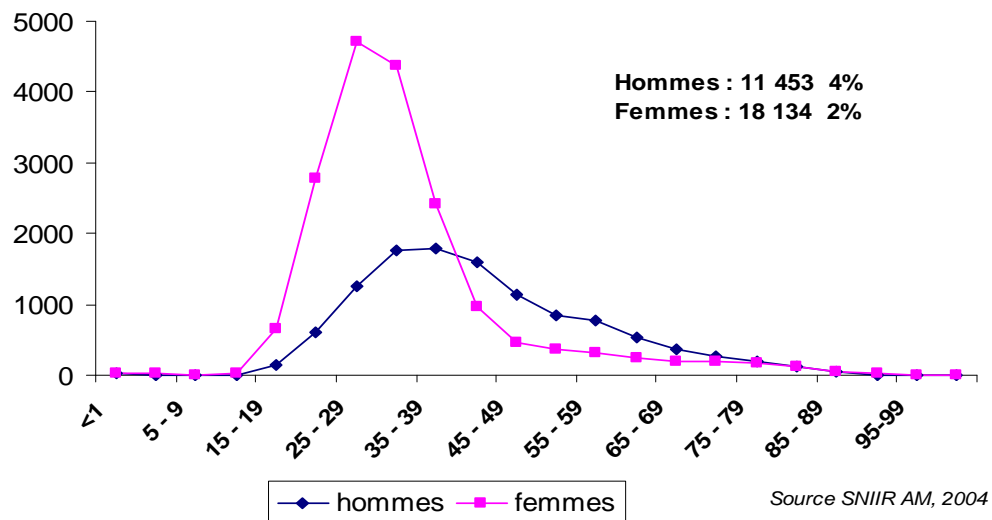


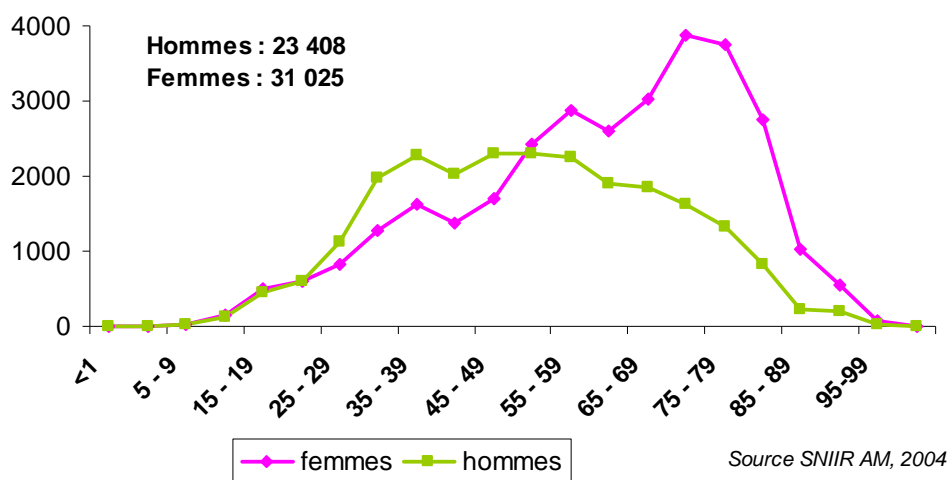
Figure 8. Distribution des titrages par classe d'âge et sexe, SNIIR AM, année 2004.



Les prescriptions d'Extencilline (figures 9 et 10)

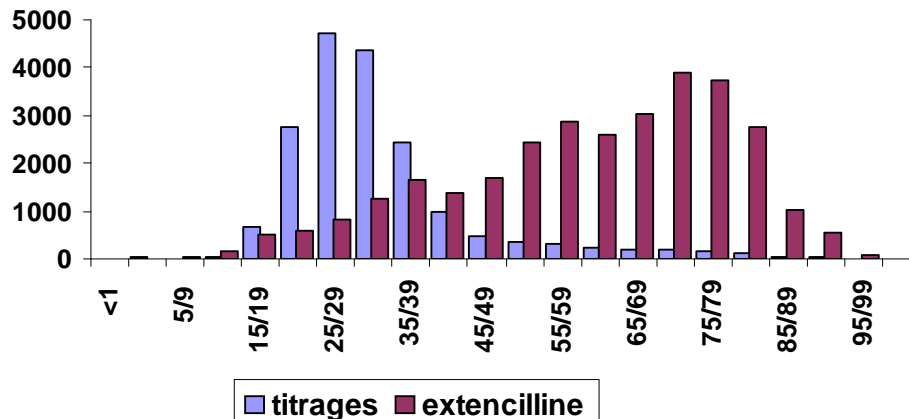
La figure 9 montre que chez la femme, la majorité des injections d'Extencilline[®] sont prescrites chez des femmes de plus de 40 ans avec un pic dans le groupe d'âge 75-79 ans, correspondant probablement aux prescriptions d'Extencilline[®] pour des érysipèles, pathologie plus fréquente chez la femme âgée que chez l'homme. La courbe d'Extencilline[®] en fonction de l'âge chez les hommes est très différente de celle des femmes : décalée vers des âges plus jeunes ; il n'est pas observé de pic.

Figure 9. Distribution de l'Extencilline[®] par classe d'âge et sexe, SNIIR-AM, année 2004.



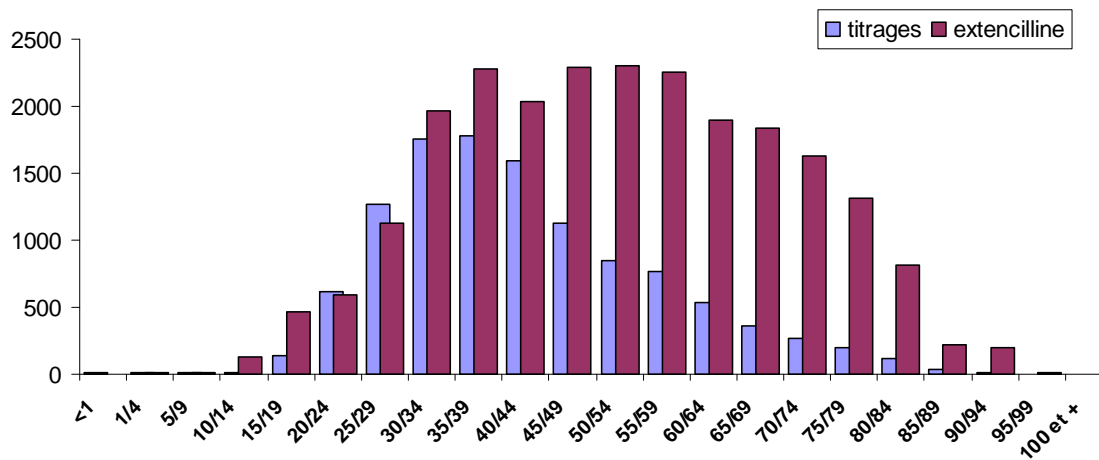
Il n'est pas possible de croiser les données d'Extencilline[®] avec celles des titrages par sexe et âge avec la base mise à disposition de l'InVS par le SNIIR-AM. En effet, on peut faire l'hypothèse qu'un titrage associé à une prescription d'Extencilline[®] corresponde effectivement à une syphilis. Donc, la seule possibilité est de superposer ces données graphiquement (figure 10). La distribution par classe d'âge de l'Extencilline[®] et des titrages chez les femmes confirme graphiquement que la grande majorité des prescriptions d'Extencilline[®] ne correspondent pas à un titrage de la syphilis et ne sont donc pas en faveur d'une syphilis. Pour les hommes, il y a correspondance pour les sujets jeunes et discordance pour les sujets âgés.

Figure 10. Distribution de l'Extencilline et du titrage par classe d'âge et sexe, SNIIRAM, année 2004.
Chez les femmes



Source SNIIR AM, 2004

Chez les hommes



Source SNIIR AM, 2004

Dans le *tableau 22* sont présentés les ratios Extencilline[®]/titrage par sexe et par classe d'âge. On constate que les classes d'âge où le ratio est supérieur à 3 sont celles où l'activité sexuelle est moindre. En sélectionnant les classes d'âge pour lesquelles le ratio est inférieur à 3, à savoir les hommes de 20 à 59 ans et les femmes de 15 à 44 ans, on peut estimer qu'il s'agit de la population ayant une sexualité et donc susceptible d'avoir une injection d'Extencilline et un titrage dans le cadre d'une infection sexuellement transmissible comme la syphilis. Pour ces classes d'âge, le nombre de prescriptions d'Extencilline[®] est de 21 058 unités (14 858 chez les hommes et 6 200 chez les femmes) et le nombre de titrages est de 24 691 (chez les hommes de 8 279 et chez les femmes de 16 412).

Tableau 22. Ratios Extencilline[®]/titrage par sexe et par classe d'âge.

	femmes	hommes
10/14 ans	5,31	13,10
15/19 ans	0,75	3,17
20/24 ans	0,22	0,98
25/29 ans	0,17	0,89
30/34 ans	0,29	1,12
35/39 ans	0,67	1,28
40/44 ans	1,42	1,28
45/49 ans	3,67	2,03
50/54 ans	6,62	2,71
55/59 ans	9,17	2,96
60/64 ans	11,29	3,54
65/69 ans	14,95	5,18
70/74 ans	21,00	6,12
75/79 ans	22,81	6,87

Coefficient correcteur

Pour tenir compte des faux positifs (titrage non suivi d'Extencilline[®]), des doublons (plusieurs titrages ou plusieurs unités d'Extencilline[®] pour un même individu) et des faux diagnostics, l'application d'un coefficient « correcteur » (1/x) est nécessaire. Ce choix est délicat d'autant qu'il ne repose pas sur des enquêtes ou des études.

Si un coefficient de 1/3 est adopté, en l'appliquant aux indicateurs « Extencilline[®] » et « titrage » pour les classes d'âge retenues, le nombre de cas de syphilis serait respectivement de 7 000 et 8 000.

Si le coefficient utilisé varie de 1/6 à 1/3, le nombre de cas de syphilis varie de 3 500 à 7 000 pour l'indicateur « Extencilline[®] », et de 4 000 à 8 000 pour l'indicateur « titrage ».

Une autre méthode consiste à combiner les deux indicateurs en prenant en compte celui qui nous semble le plus pertinent en fonction du sexe : à savoir, le titrage chez l'homme et l'Extencilline[®] chez la femme, puis appliquer de la même manière un coefficient 1/x. Si le coefficient varie de 1/6 à 1/3, le nombre de syphilis varie de 2 400 à 4 800 cas en 2004.

Estimation du nombre de syphilis en 2004 (quel que soit le stade de la syphilis, infectieuse ou non)

L'estimation doit prendre en compte :

- les données SNIIR-AM : de 2 400 à 4 800 cas selon le coefficient correcteur ;
- les données de la base PMSI : 1 200 cas sont enregistrés dans cette base mais ce chiffre surestime également le nombre de syphilis pour les mêmes raisons qu'avec les données SNIIR-AM (existence de doublons, faux cas, diagnostics anciens, etc.). Un facteur correcteur peut être affecté à ce chiffre de 1/6 à 1/3 soit un nombre de cas diagnostiqués à l'hôpital allant de 200 à 400.

L'estimation du nombre de syphilis (quel que soit le stade, infectieuse ou non) en 2004 serait alors de 2 600 (facteur de 1/6) à 5 200 (facteur de 1/3). Le facteur correcteur de 1/6 semble le choix le plus raisonnable.

Il faut cependant être très prudent avec l'utilisation de ce chiffre car il repose sur plusieurs hypothèses et de très nombreuses incertitudes (en particulier sur le facteur correcteur à appliquer aux données de titrage et d'Extencilline). Ces hypothèses et incertitudes pourraient

être réduites en utilisant les données *individuelles* de la base SNIIR-AM, en croisant les données de titrage et d'Extencilline®. Échappent, par ailleurs, les patients recevant gratuitement et anonymement un traitement.

Ce calcul constitue une première approche qui était nécessaire dans le cadre de l'évaluation de la Has pour évaluer le « poids » économique de la maladie. L'InVS va, en 2007, utiliser la méthode capture-recapture pour estimer plus précisément le nombre de syphilis.

De plus, il est très important de souligner que ce chiffre ne reflète pas l'incidence mais un nombre de syphilis quel que soit le stade (infectieuse ou non, ancienne ou non).

Le résultat obtenu à partir d'une estimation de la base SNIIR-AM est assez comparable à celui de l'enquête réalisée par Thalès auprès d'un échantillon représentatif de 1 200 médecins généralistes ; leurs résultats estiment, pour l'année 2004, à 6 813 le nombre de patients ayant reçu un diagnostic de syphilis (quel que soit le stade), et à 2 567 le nombre de patients traités par Extencilline pour leur syphilis.

Les données fournies par la Cnamts pour l'année 2005 (les données ne sont pas disponibles pour l'année 2004) indiquent que les assurés sociaux du régime général qui ont bénéficié d'un remboursement à la fois pour un titrage de la syphilis et une prescription d'Extencilline® sont au nombre de 1 282, 20 % de femmes et 80 % d'hommes. Pour réaliser une comparaison, une pondération est nécessaire (les assurés du régime général représentent 70 à 75 % des données SNIIR-AM). Il faut également rappeler que les personnes qui n'ont pas eu, en soins de ville remboursés, soit l'examen biologique, soit le traitement par Extencilline®, sont exclues Ceci est tout de même inférieur aux résultats de l'évaluation à partir de la base SNIIR-AM de 2004, indiquant une possible surestimation dans le modèle utilisé mais également une possible diminution du nombre de cas comme les données de surveillance le suggèrent.

— **Conclusion**

Les données disponibles pour caractériser l'épidémie de syphilis en France sont partielles. En effet, le réseau de surveillance mis en place depuis 2001 et fondé sur le volontariat n'est pas représentatif et n'est pas conçu pour évaluer la fréquence de la maladie. Une estimation du nombre de cas survenus en France en 2004 a été réalisée en utilisant les données de l'Assurance maladie (Cnamts) et celle de la base hospitalière du PMSI. Le nombre estimé correspond à la fréquence de découverte de cas de syphilis pouvant avoir été contractée récemment ou anciennement. De plus, ce chiffre repose sur de très nombreuses incertitudes et hypothèses. Le nombre de cas de syphilis est estimé entre 2 600 et 5 200 selon les facteurs correcteurs utilisés. Cette estimation constitue une première approche et en 2007, l'InVS va évaluer la possibilité d'utiliser la méthode capture-recapture pour estimer plus rigoureusement le nombre annuel de syphilis.

Si le réseau de surveillance ne permet pas d'estimer le nombre de syphilis en France, il permet d'analyser les tendances globales de l'épidémie et de caractériser les cas. La modification de la structure du réseau au cours du temps (extension à la province en 2002, diminution du nombre de sites participants entre 2002 et 2004), l'absence d'exhaustivité et de représentativité (le recueil est basé sur le volontariat des structures) ainsi que l'effet lié aux campagnes de communication, incitent à la prudence dans l'interprétation des données. À cet égard, les données du réseau sont confrontées aux données de vente d'Extencilline® (indicateur de tendance de la syphilis, les autres indications de ce traitement, bien que prépondérantes en volume, étant peu soumises à des variations annuelles), et au nombre de diagnostics relevés lors d'hospitalisations (base PMSI), notamment chez les sujets infectés par le VIH (base FHDH).

- L'épidémie de syphilis en France semble avoir débuté en région parisienne en 2000 avec une forte augmentation en 2001 et en 2002 comme l'indiquent de façon concordante les données du réseau, celles des ventes d'Extencilline[®] et les diagnostics colligés chez les patients VIH+ suivis à l'hôpital (multiplication par 10 du nombre de cas dans le réseau, d'un facteur 8 chez les patients VIH+). L'évolution en 2003 et 2004 en Île-de-France (IDF) est marquée par une diminution progressive de l'ordre de 10 % par an, qui est moins marquée pour les chiffres de vente d'Extencilline[®]. Les données pour l'année 2005 des patients VIH+ hospitalisés en IDF montrent une diminution plus importante, de l'ordre de 30 %, du nombre de cas. Cependant, les données du réseau pour l'année 2006 ne semblent pas confirmer cette diminution puisque tous les centres participant au réseau en 2006 en IDF observent une augmentation du nombre de cas (données non présentées dans ce rapport).
- L'épidémie semble s'être étendue à la province en 2001 au regard des données du réseau, des ventes d'Extencilline[®], de la base FHDH et des données de la littérature. Les données du réseau montrent en effet une augmentation entre 2001 et 2003 avec un plateau en 2004 alors que les données de vente d'Extencilline[®] et celles concernant les patients hospitaliers VIH+ indiquent une augmentation encore importante du nombre de cas en 2004 (augmentation d'un facteur 7 entre 2000 et 2004 dans cette dernière population). Les données concernant les patients VIH+ hospitalisés en 2005 montrent une augmentation continue de 2001 à 2005. De même, les données préliminaires du réseau en 2006 ne semblent pas montrer de baisse des cas de syphilis dans les régions bien que la situation semble assez hétérogène en termes de tendance selon les régions en 2006.

Les données du réseau jusqu'en 2004, confortées par les autres sources de données, indiquent que l'épidémie concerne très majoritairement la communauté homo et bisexuelle et plus particulièrement une population ayant des comportements sexuels à haut risque et souvent infectés par le VIH :

- l'analyse des cas au sein du réseau de surveillance montre que 83 % des cas recueillis dans le réseau concernent des patients homosexuels masculins, et que 54 % sont co-infectés par le VIH. Ces chiffres sont stables sur la période 2000-2004 ;
- l'analyse des données déclaratives du réseau sur les comportements indique que les homosexuels ayant une syphilis déclarent globalement des pratiques sexuelles à risque : un nombre élevé de partenaires (nombre annuel moyen supérieur à 10, 60 % des patients ayant plus de 6 partenaires par an), un partenaire à l'origine de la contamination déclaré comme occasionnel ou anonyme dans près de 70 % des cas, et des pénétrations anales protégées dans seulement 50 % des cas. De plus, la fellation non protégée est citée comme à l'origine de la contamination dans plus de la moitié des cas. Par ailleurs, la protection de la fellation est une pratique très peu répandue dans la population atteinte (< 3 %). Ces pratiques sexuelles à risque, déclarées par les homosexuels dans le réseau, sont concordantes avec les résultats des enquêtes de comportements réalisées chez les homosexuels qui indiquent également une augmentation des comportements à risque depuis 2000 (enquêtes Presse Gay et Baromètre Gay) ;
- la fréquence « déclarée » de la syphilis par les homosexuels dans le cadre de ces enquêtes de comportements (Presse Gay et Baromètre Gay) est de l'ordre de 2 à 4 % selon des enquêtes en 2004 et 2005, les données de l'enquête réalisée en 2002 dans les CDAG parisiens retrouvaient une fréquence comparable (2-3 %) ;
- l'enquête de 2003 dans les CDAG parisiens a permis d'étudier les facteurs de risque associés à la syphilis chez les patients consultants dans ces CDAG. Les

facteurs sont : l'homosexualité masculine et la séropositivité VIH (ainsi que l'âge supérieur à 30 ans).

La population hétérosexuelle semble aujourd'hui beaucoup moins touchée par la syphilis :

- elle représente 17 % des cas et il s'agit principalement d'hommes et minoritairement de femmes (4 %) ;
- le taux de séropositivité VIH au sein de la population hétérosexuelle touchée par la syphilis au sein du réseau de surveillance est élevé (12 %) et les comportements à risque fréquents (nombre annuel médian de partenaires de 2, 60 % ayant 2 partenaires ou plus, protection de la pénétration vaginale dans 13 % des cas et de la fellation dans 2 %, méconnaissance du partenaire à l'origine de la contamination dans 60 % des cas) ;
- la proportion des hétérosexuels dans le réseau de surveillance est stable sur la période 2000-2004 mais leur nombre absolu a augmenté parallèlement à l'épidémie depuis 2000 ;
- l'enquête réalisée en 2002 dans les CDAG parisiens indiquait une fréquence de 0,3 % chez les consultants hétérosexuels multipartenaires ;
- il est à craindre que les hétérosexuels échappent au système de surveillance de la syphilis mis en place en France s'ils sont majoritairement pris en charge dans le privé. De plus, la progression de la syphilis dans les pays d'Europe de l'Est pourrait avoir un impact sur la situation en France, avec l'augmentation des échanges Est-Ouest et le développement de la prostitution en provenance de ces pays. Ce phénomène a été observé en Finlande qui a connu en 1995 une épidémie chez des hétérosexuels contaminés lors de voyages en ex-URSS, pays frontalier de la Finlande. Il est donc nécessaire de renforcer la surveillance de la syphilis dans la population hétérosexuelle pour ne pas passer à côté d'une extension de l'épidémie dans cette population qui aurait également comme impact d'augmenter le risque de syphilis congénitale.

Au total :

- L'épidémie a débuté à Paris fin 2000 et les tendances dans les autres régions semblent suivre celle de l'IDF avec un décalage de une à deux années. Ce point est important à considérer car si l'on analyse les chiffres globaux du réseau de surveillance, du PMSI ou ceux concernant les patients VIH+ vus à l'hôpital, le plateau observé en 2003 et en 2004 traduit en réalité une situation en cours d'amélioration à Paris et une situation en cours d'aggravation dans les autres régions.
- Les données disponibles pour 2005 sur les patients VIH+ hospitalisés (FHDH) semblent indiquer une amélioration de la situation en IDF. Cependant, les données préliminaires du réseau en 2006 ne semblent pas conforter cette tendance avec notamment une augmentation des cas déclarés par tous les centres parisiens en 2006. Une diffusion de l'épidémie à d'autres groupes à risque, notamment la population hétérosexuelle, ne peut pas être éliminée sur les données disponibles.
- Le maintien d'une surveillance épidémiologique semble donc nécessaire afin de suivre les tendances et l'extension éventuelle à la population hétérosexuelle à risque, notamment les hétérosexuels multipartenaires. Ce dernier risque justifie également une vigilance vis-à-vis de la syphilis congénitale.
- Ces résultats incitent au maintien d'une politique de lutte contre la syphilis comprenant des actions de prévention au sein des populations à risque afin d'accompagner le contrôle de l'épidémie, de prévenir la survenue de nouvelles aggravations et son extension vers la population hétérosexuelle.

- **Les données concernant certaines populations à risque potentiel comme les travailleurs du sexe, les personnes incarcérées, les migrants et les femmes pratiquant une IVG font défaut en France.**

III.2.2. Situation épidémiologique dans les autres pays occidentaux

— États-Unis

Les États-Unis font face depuis plusieurs décennies à une situation endémique de la syphilis dans la population noire américaine des États du Sud et ont également connu plusieurs vagues épidémiques, en 1982 dans la population homosexuelle masculine, dans les années 90 chez les hétérosexuels afro-américains des États du Sud (épidémie liée à l'usage de drogue, au commerce du sexe dans un contexte de précarité et de difficultés d'accès aux soins) puis plus récemment en 2000 (49).

C'est pourquoi en octobre 1999, les *Centers for Diseases Control* (CDC), en collaboration avec leurs États fédéraux, ont initié un « Plan national d'élimination de la syphilis aux États-Unis ». L'objectif national était de réduire le nombre annuel de cas de syphilis primaire et secondaire (P&S) à moins de 1 000 cas (soit un taux de 0,4 par 100 000 habitants) et d'augmenter à 90 % d'ici 2005 le nombre d'états ayant éliminé la syphilis (79). Paradoxalement, au moment où les efforts en matière de prévention semblaient avoir un impact sur la transmission de la syphilis parmi les femmes et la communauté noire « non hispanique », une épidémie chez les homo-bisexuels est survenue.

En effet, après une diminution continue de la syphilis primaire et secondaire entre 1990 et 2000, le taux de syphilis primaire et secondaire (en 2000) était le plus bas observé depuis 1941 (2,1 pour 100 000 habitants, soit 5 979 cas). À partir de 2001, ce taux a augmenté pour atteindre 2,7 pour 100 000 habitants en 2004 (7 980 cas) (52). Cette augmentation est le résultat d'un nombre de cas important chez les homosexuels : en 2004, les CDC estimaient que 64 % des cas de syphilis primaires et secondaires survenaient chez des homosexuels. De surcroît, alors que, depuis 13 ans, le taux de syphilis diminuait dans la population noire du Sud, le taux de syphilis en 2004 dans la communauté noire a de nouveau augmenté chez les hommes et n'a plus diminué chez les femmes. Alors que l'épidémie de syphilis chez les hétérosexuels survient dans des minorités noires, peu scolarisées avec des faibles revenus, l'épidémie chez les homosexuels émerge chez des personnes éduquées avec un niveau socioculturel plutôt favorisé (52).

L'épidémie a touché des grandes villes comme New York, Atlanta, Fort Lauderdale, Miami, San Francisco, Los Angeles, Seattle, Chicago ou Houston.

Les homosexuels atteints d'une syphilis étaient fréquemment co-infectés avec le VIH, la proportion varie en fonction des États de 20 % à 73 % (48 % à New York, 61 % à San Francisco, 58 % à Los Angeles) (53,54).

La majorité d'entre eux connaissait leur séropositivité plusieurs années avant le diagnostic de syphilis (46).

Compte tenu de l'importance de la co-infection syphilis et VIH, Chesson *et al.* ont estimé le taux de syphilis primaires et secondaires chez les personnes séropositives aux États-Unis en 2002 en utilisant les données de déclaration obligatoire des IST et l'estimation du nombre de personnes séropositives du CDC (925 000 personnes en 2002) (80). Les auteurs estiment que le taux de syphilis primaires et secondaires est de 186 nouveaux diagnostics pour 100 000 personnes séropositives en 2002, mais ce taux varie en fonction de l'orientation sexuelle et du sexe : allant de 12 à 47 chez les femmes, de 12 à 114 chez les hétérosexuels masculins et de 144 à 634 cas/100 000 chez les homosexuels masculins. Ces estimations du taux de syphilis sont bien supérieures à celle estimée dans la population générale la même année (2,4 pour 100 000 habitants) (81).

Cependant, la co-infection syphilis-VIH chez les homosexuels n'est pas nouvelle aux États-Unis. En effet, une revue de la littérature portant sur la prévalence du VIH chez les patients atteints d'une IST entre 1985 et 1998 a été publiée par Blocker (82). Cette revue concernait 30 études sélectionnées selon une méthodologie de recherche détaillée. La médiane de la séroprévalence du VIH chez les sujets atteints d'une syphilis était de 15,7 % (IC = 13,6-21,8 %) mais variait en fonction de l'appartenance à un groupe à risque : très élevée chez les homosexuels (de 64,3 à 90 % de séroprévalence du VIH) et dans une moindre mesure chez les usagers de drogues (22,5 à 70,6 %).

Outre la proportion élevée de co-infections avec le VIH, les investigations des épidémies menées dans plusieurs villes touchées aux États-Unis ont confirmé l'augmentation observée au niveau national. Elles ont également permis de caractériser les homosexuels atteints de syphilis, ils déclarent notamment :

- (i) un nombre élevé de partenaires (53) ;
- (ii) des comportements à risque et fréquenter des lieux de sexe (53) ;
- (iii) consommer des drogues aphrodisiaques ou excitantes (méthamphétamine et Viagra) (53,83) ;
- (iv) utiliser Internet pour rencontrer de nouveaux partenaires (83).

Il s'agit le plus souvent de données descriptives, seules 2 études, à San Francisco et à New York, évaluent réellement les facteurs associés à un diagnostic de syphilis car elles reposent sur une analyse multivariée (45,46). Dans les deux études, l'infection à VIH était significativement associée (ORa de 3,9 à 7,3). Dans celle de San Francisco (1 318 sujets), la consommation de produits excitants (ORa évoluant de 0,9 à 6,2 en fonction des produits) l'appartenance à la communauté gay (OR = 2,3, IC 95 % = 1,2-4,6), avoir rencontré ses partenaires récents par Internet (ORa = 2,1, IC 95 % = 1,0-4,3) et ne pas être de race blanche (OR = 2,1, IC 95 % = 1;1-4,4) sont également associés à la syphilis. Dans l'étude de New York (étude cas-témoins incluant 88 cas et 176 contrôles), le *barebacking* (OR = 2,6, IC 95 % = 1,4-4,8) et un revenu supérieur à 30 000 US \$ annuel (OR = 2,7, IC 95 % = 1,4-5,2) sont associés significativement à la syphilis.

Pour analyser les données de la syphilis aux États-Unis, il faut également prendre en compte les données de comportements (46) et l'évolution des décès liés au sida.

En effet, Chesson *et al.* ont montré que l'incidence des décès par sida entre 1984 et 1997 aux États-Unis était très liée à celle de la syphilis, grâce à un modèle de régression dépendant du temps (84). Les auteurs se sont basés sur les données de surveillance (CDC) et celles du bureau des recensements de 40 États et du District de Columbia sur une période de 14 années (1984-1997). Les données sociodémographiques qui peuvent avoir un impact indépendamment sur le décès après le sida et la syphilis ont été introduites dans le modèle (pauvreté, revenu, origine ethnique). La recherche s'est limitée à l'impact chez les hommes. Leurs estimations indiquent qu'une augmentation de 20 décès par sida (pour 100 000 sujets) est associée à une diminution de 7 % à 12 % du taux de syphilis P&S. Par conséquent, l'augmentation des décès liés au sida a contribué à la réduction d'un tiers à la moitié des cas de syphilis chez les hommes avant l'introduction des puissants antirétroviraux, entre 1990 et 1995 (84). Les auteurs ne peuvent conclure sur l'effet direct sur la mortalité du sida (en diminuant le nombre d'hommes à risque de syphilis) ou l'effet des changements de comportement liés à l'épidémie de sida.

Un autre modèle (stochastique adapté aux IST) a été développé pour évaluer l'impact des facteurs endogènes (immunité résiduelle) sur l'évolution de l'épidémie de syphilis appliqué aux données de surveillance américaines des 50 dernières années (33). En effet la syphilis confère une immunité résiduelle (en l'absence de traitement précoce) à la différence des infections à gonocoque. Ils ont montré que les amplitudes d'oscillation sur des périodes de 8 à 11 ans de l'incidence de la syphilis peuvent s'expliquer en partie par des facteurs endogènes liés à l'immunité résiduelle qui protège les individus. Les auteurs n'excluent pas l'impact des changements de comportement sur l'incidence de la syphilis, mais ils ne peuvent pas, selon eux, expliquer ces fluctuations régulières.

— *Royaume-Uni*

L'adaptation des comportements de prévention dans les années 80, liée à l'émergence du sida, a fait reculer la syphilis au Royaume-Uni. Puis dans les années 90 et jusqu'en 1998, le nombre de cas de syphilis est resté stable en Angleterre, quel que soit le sexe. Entre 1998 et 2000, ce nombre a doublé chez les hommes (172 à 372) et a augmenté de 53 % chez les femmes (102 à 156). En 2000, la moitié des cas de syphilis chez les hommes étaient diagnostiqués chez des homosexuels (57).

Entre 2000 et 2004, l'augmentation du nombre de cas de syphilis s'est poursuivie et a été particulièrement marquée chez les homosexuels (+ 717%, 130 à 1 062 cas). Elle augmentait par ailleurs de + 583 % chez les hommes hétérosexuels (134 à 915 cas) et de +255 % chez les femmes (78 à 277) (56). En 2004, le nombre de diagnostics réalisés dans les cliniques IST, pilier de la surveillance au Royaume-Uni, était le nombre le plus élevé observé depuis 1984 : 2254 cas de syphilis P&S ont été diagnostiqués. Les infections chez les homosexuels représentent 54% des diagnostics chez les hommes et 47 % de l'ensemble des cas.

Ces augmentations ont été marquées par une série d'épidémies observées entre 1997 et 2001 à travers l'ensemble du pays: Bristol (1997), Manchester (1999), Brighton (1999) (85,86), Londres (2001), Edinburgh (2001), Glasgow (2001). La première épidémie est survenue chez des hétérosexuels à Bristol en 1997 et les deux épidémies les plus vastes sont celles de Manchester (87), puis celle de Londres avec plus de 1 910 cas (55-57). En 2004, le taux le plus élevé de syphilis (11/100 000) a été observé à Londres où deux épidémies coexistent chez les homosexuels et les hétérosexuels de race noire.

Ces épidémies ont été largement documentées grâce à des investigations et à la surveillance renforcée mise en place progressivement dès 1999 par les cliniques IST en collaboration avec le HPA.

Ces études montrent que (55,85,88). (87) :

- il s'agit principalement d'homosexuels et ils sont majoritairement de race blanche ;
- le nombre de partenaires, souvent anonymes, (90 % Brighton) est très élevé ;
- la co-infection avec le VIH est fréquente de 14% à 53 % selon les études : 14 % à Newcastle à 53 % à Londres, 37 % à Manchester (87) Les données de surveillance publiées ne permettent pas de savoir si les sujets qui sont coïnfectés VIH et syphilis connaissaient ou non leur séropositivité avant le diagnostic de syphilis. Dans une étude réalisée à Londres dans une clinique IST entre avril 2001 et décembre 2002, 34% des patients était VIH+ mais tous connaissaient leur séropositivité (dont plus de la moitié avait une charge virale détectable) (89). Dans une autre investigation réalisée à Manchester (90), il n'a été observé aucune séroconversion pour le VIH. Cependant à Brighton, 38 % des homosexuels ont été nouvellement diagnostiqués pour le VIH (85) ;
- la consommation de drogues (comme le GHB) et la fréquentation des clubs ou lieux de sexe est importante (Manchester, Londres) ;
- la fellation non protégée a été considérée comme la seule pratique à risque chez les homosexuels à Manchester, Londres (44 % des cas ont probablement été infectés par fellation), Brighton (37 %), en Écosse (38 %) et jusqu'à 46% en Irlande (55,87,88).

La notification de partenaire a eu un impact faible puisqu'elle a permis de recontacter 4 % des partenaires à Manchester et 16 % à Brighton.

— *Allemagne*

Depuis la fin des années 70, l'incidence de la syphilis diminuait en Allemagne, puis elle est restée stable au cours des années 1980-90 (58). Les premières épidémies de syphilis ont été documentées à Hambourg en 1996/1997, puis à Berlin en 1999. À Hambourg, l'épidémie est survenue principalement chez des homosexuels, âgés de 30-40 ans, dont près de 80 % étaient séropositifs. D'autres villes ont été également touchées, comme Cologne, la région de la Ruhr (2000-2001), puis Munich au début de 2002.

Avant la mise en place du nouveau système de surveillance de la syphilis en 2001, le nombre annuel de syphilis évoluait entre 1 100 et 1 150 (soit une incidence de 1,3 à 1,4/100 000). À partir de 2001, le nombre de cas a augmenté de 1 687 à 2 934 (en 2003) et 3 345 syphilis (2004) (58). L'incidence globale de la syphilis est de 4,1/100 000 en 2004 et elle est 10 fois plus élevée chez les hommes (7,5 *versus* 0,8/100 000). Les villes les plus touchées en 2004 sont Francfort (22,5/100 000), Cologne (20/100 000), Berlin (19,5/100 000). Dans ces villes, l'augmentation a été surtout marquée entre 2002 et 2003 (+ 21 %) alors qu'elle est beaucoup plus faible entre 2003 et 2004 (+ 3,4 %). Mais on observe un glissement vers des agglomérations moyennes (de moins de 100 000 habitants) et les régions rurales depuis 2003.

Les homo-bisexuels représentaient, depuis 2001, 75 % de l'ensemble des syphilis, et près de la moitié d'entre eux seraient co-infectés par le VIH (système sentinelle) : l'incidence de la syphilis est estimée à 100 pour 100 000 chez les homo-bisexuels et à 1 000 pour 100 000 chez les homosexuels séropositifs (58). Comme en France, on observe une proportion non négligeable de récurrences de syphilis chez les homosexuels (25 %).

À la différence des autres pays d'Europe de l'Ouest, il existe depuis plusieurs années en Allemagne un nombre important de syphilis diagnostiquées chez des hétérosexuels, nombre qui reste stable par ailleurs. Cependant, ces cas chez les hétérosexuels reflètent des phénomènes de migration en provenance de pays à forte incidence des IST (e.g. Europe de l'Est) : depuis 2001, les femmes originaires d'Europe de l'Est représentent 40 % des cas chez les femmes (40 % en 2001, 36 % en 2003).

Même si l'augmentation observée depuis 2001 peut être en partie due à la mise en place du nouveau système de surveillance, il semble évident que l'augmentation est réelle même si elle est moins marquée en 2004 que les années précédentes.

— Belgique

Entre 1995 et 2000, le nombre annuel de cas de syphilis en Belgique évoluait entre 14 et 30 cas. Une augmentation importante du nombre de cas a été observée à partir de 2001, (271, 204 et 300 cas respectivement en 2001, 2002 et 2003) (60). Sur la même période, le réseau sentinelle de laboratoires a observé la même augmentation, le nombre de cas a même doublé entre 2003 et 2004 (+ 91 %).

L'épidémie de syphilis survenue dans la ville d'Anvers au 1^{er} trimestre 2001 puis à Bruxelles a contribué à l'augmentation du nombre de syphilis. Le réseau sentinelle des cliniciens a permis de montrer que les homosexuels représentaient 80 % de l'ensemble des cas cumulés entre 2000 et 2004 chez les hommes, dont 59 % étaient co-infectés par le VIH. De plus, parmi les homosexuels co-infectés, 22 % ont découvert leur statut VIH au moment du diagnostic de la syphilis. Les hétérosexuels représentent 19 % des cas, il s'agit principalement d'hommes âgés de 40 ans.

— Danemark

Comme dans les autres pays européens de l'Ouest, l'incidence annuelle de la syphilis au Danemark était très faible au début des années 90. Entre 1994 et 2001, le nombre annuel de cas notifiés par les cliniciens d'une part et le laboratoire de référence de la syphilis évoluait respectivement autour de 15 et de 50 cas (61).

L'augmentation du nombre de cas a été observée à partir de 2002 et a été marquée par une épidémie à Copenhague à partir de 2002 qui regroupe la majorité des cas. L'épidémie est concentrée chez les homosexuels (78 % de l'ensemble des cas) dont 37 % sont également co-infectés par le VIH.

— Espagne

Un seul article publié en langue anglaise sur l'évolution de la syphilis en Espagne a été retrouvé (62). Il concerne les données de syphilis d'une seule clinique IST à Barcelone entre

2002 et 2003 (102 cas) alors que l'épidémie a démarré en 2001. La majorité des cas surviennent chez des homosexuels (86 % des cas chez les hommes), dont 39 % sont séropositifs et connaissaient pour la plupart (75 %) leur statut sérologique.

— *Finlande*

L'incidence de la syphilis était faible au début des années 90, de l'ordre de 1/100 000 (40 à 50 cas annuels). Une augmentation brutale de l'incidence de la syphilis a été observée en Finlande en 1995 à la suite de la survenue de cas de syphilis chez des hommes hétérosexuels dont plus de la moitié se sont contaminés dans les pays frontaliers d'ex-URSS à la suite de rapports avec des prostituées ou des partenaires occasionnels. Un cluster de cas chez des hétérosexuels a même été identifié à Tampere cette année-là, cas pour lesquels le retard au diagnostic a été important (de 1 à 8 mois) car les professionnels de santé n'avaient plus l'habitude de diagnostiquer la syphilis. Le système de surveillance a été renforcé en 1995 à la suite de cette épidémie (63). La notification de partenaires chez ces hétérosexuels a bien fonctionné et a permis de retrouver plus de 80 % des partenaires sources.

L'épidémie observée en Finlande en 1995 est liée en partie à l'incidence élevée de la syphilis au début des années 90 dans les pays de l'ex-bloc soviétique car les échanges sont devenus importants avec les pays frontaliers de la Finlande. Cependant les autres pays nordiques partageant également des frontières avec l'ex bloc soviétique n'ont pas observé d'épidémie comparable chez les hétérosexuels sur cette même période. Nous ne disposons pas de données publiées après 1995.

— *Italie*

Un seul article publié en langue anglaise sur l'évolution de la syphilis en Italie a été retrouvé (64). Cet article fait référence à un nombre anormal de diagnostics de syphilis dans la plus importante clinique IST du nord de l'Italie, à Milan (64). Le nombre de syphilis infectieuses a augmenté de 46 à 211 entre 2000 et 2002, 85 % des cas survenant chez des homosexuels. Plus d'un quart (25,1%) des homosexuels sont séropositifs, dont la moitié connaissaient déjà leur séropositivité.

— *Irlande*

Alors que l'incidence de la syphilis était très faible en Irlande dans les années 90, avec un taux en 1999 le plus bas observé depuis 10 ans, une augmentation brutale du nombre de cas est survenue à Dublin en octobre 2000 (91) : 181 cas de syphilis ont été diagnostiqués sur une période de 18 mois dans une clinique IST de Dublin (dont 92 % d'homosexuels). La surveillance de la syphilis a alors été renforcée.

Entre janvier 2000 et décembre 2003, 547 cas de syphilis infectieuse ont été notifiés principalement chez des homosexuels (67 %). Le nombre moyen de partenaires des homosexuels était beaucoup plus élevé que celui des hommes hétérosexuels (6 vs 1 partenaires dans les 3 derniers mois). Les saunas et les bars étaient fréquemment cités comme lieux de rencontres par les sujets homosexuels atteints de syphilis. La fellation non protégée était déclarée dans un tiers des cas (92).

L'analyse rétrospective des données d'un centre de référence de la prise en charge des IST à Dublin a confirmé les données de la surveillance : le nombre moyen de syphilis infectieuses diagnostiquées dans les années 90 était de 5 cas annuels alors qu'entre janvier 2000 et juin 2003, 610 cas ont été diagnostiqués. En particulier, l'incidence de la syphilis chez les homosexuels (âgés de 20-44 ans) a beaucoup augmenté (140 fois par rapport à 1998) pour atteindre un pic en 2001 avec 719 cas/100 000. La proportion de sujets co-infectés était de 17 % (62 cas), quasi exclusivement des homosexuels (dont 36/62 qui connaissaient déjà leur statut VIH au moment du diagnostic de syphilis). La grande majorité

(90 %) des homosexuels déclarent ne pas protéger leurs fellations et avoir un grand nombre de partenaires dans les 12 derniers mois (10 fois plus élevé que les hétérosexuels) (93).

— *Norvège*

Un seul article publié en langue anglaise sur l'évolution de la syphilis en Norvège a été retrouvé (65). Il concerne les données de syphilis d'une seule clinique IST à Oslo (59 cas de syphilis). La majorité des cas surviennent chez des homosexuels (43 sujets) dont la moitié déclarent des partenaires inconnus (rencontrés dans des lieux de sexe, bars, etc.) et l'autre moitié des partenaires occasionnels.

— *Pays-Bas*

Les données de surveillance des Pays-Bas sur la syphilis ont été publiées principalement dans *Eurosurveillance weekly* en 2003 et 2004 (94,95). Les cas de syphilis, après avoir fortement augmenté entre 2001 et 2002 (+ 78 %), ont progressé plus lentement entre 2002 et 2003 (+ 10 %). La majorité des cas surviennent chez des homosexuels (87 % des cas chez les hommes) (94). Une analyse des données de Rotterdam montre que l'épidémie dans cette ville concerne essentiellement des homosexuels multipartenaires et déclarant des partenaires anonymes (95).

Des données publiées sont également disponibles à partir de la cohorte d'homosexuels d'Amsterdam qui a été mise en place en 1984 (sujets homosexuels séronégatifs pour le VIH à l'inclusion, avec un suivi tous les 6 mois) (96). On observe un pic d'incidence de la syphilis autodéclarée par les sujets de la cohorte en 1984 en 1999 à 1,4 en 2002). Les infections à gonocoques ainsi que les comportements à risque (mesurés par la proportion de pénétrations anales non protégées) ont également augmenté sur cette même période, alors que l'incidence du VIH est restée stable.

— *Suède*

Un seul article publié en langue anglaise sur l'évolution de la syphilis en Suède a été retrouvé et concerne l'année 2004 (67), alors que l'épidémie a démarré en 1999. La majorité des cas surviennent chez des homosexuels (60 %), les hétérosexuels représentant 38 % de l'ensemble des cas, mais il existe une disparité régionale importante : à Stockholm et sa banlieue (représentant la moitié de l'ensemble des cas déclarés), les homosexuels représentent plus de 80 % des cas alors qu'ailleurs la proportion de cas de syphilis chez les hétérosexuels est majoritaire (64 %). Les homosexuels sont également co-infectés par le VIH dans 20 à 30 % des cas.

— **Conclusion**

La comparaison des caractéristiques épidémiologiques de la syphilis entre les pays est rendue difficile par le fait que les différences observées peuvent refléter des disparités en termes de dispositifs de surveillance. En effet, hormis les États-Unis et le Royaume-Uni qui s'appuient sur une surveillance en routine de la syphilis mise en place avant la réémergence de la maladie, l'ensemble des pays d'Europe de l'Ouest, dont la France, ont dû renforcer leur surveillance depuis 2000 avec :

- **la notification des diagnostics de syphilis par les laboratoires comme c'est le cas en Allemagne, Danemark, Finlande, Irlande, et au Royaume-Uni ;**
- **la mise en place d'un système de surveillance fondé essentiellement sur des cliniques IST et des hôpitaux comme c'est le cas en Allemagne, Belgique, France, Finlande, Irlande, Pays-Bas, et au Royaume-Uni. Ce dernier permet de recueillir des informations socio-comportementales ;**
- **la mise en place d'un système de surveillance de laboratoires comme c'est le cas en Belgique.**

De plus, les méthodes de diagnostic pour identifier les cas de syphilis infectieuse ne sont pas harmonisées au niveau européen.

La syphilis est à déclaration obligatoire dans tous les pays d'Europe de l'Ouest (à l'exception des Pays-Bas et de la France) et aux États-Unis. Dans trois pays au moins, il existe un nombre limité de laboratoires de référence qui réalisent les tests de confirmation de la syphilis au niveau national, c'est le cas au Royaume-Uni, au Danemark et en Finlande. Cette centralisation des données est pertinente en termes de surveillance.

En Europe de l'Ouest, les épidémies de syphilis sont survenues sur une même période : de 1997 au Royaume-Uni à 2003 au Danemark. Le chiffre de fréquence de la maladie estimé en France en 2004 est assez similaire au nombre de syphilis diagnostiquées dans les cliniques IST au Royaume-Uni (2 250 cas en 2004) et au nombre de déclarations de syphilis en Allemagne pour l'année 2005 (3 211 cas, données non publiées de l'Institut Koch, Berlin). Il semble raisonnable de penser que le nombre de syphilis en France pour l'année 2004 soit d'environ 2 000 à 3 000 cas.

Aux États-Unis, la syphilis étant endémique dans la population noire des États du Sud, un plan d'élimination de la syphilis a été lancé en 1999 puis renforcé en 2006. Parallèlement à la diminution de l'incidence de la syphilis dans la population noire américaine ces dernières années, une épidémie de syphilis a été observée dans la communauté homosexuelle masculine en 2000. En 2004, les homo-bisexuels représentaient 64 % des cas de syphilis et l'incidence de la syphilis globale était de 2,7 cas pour 100 000 habitants.

À l'exception de la Finlande, qui a connu en 1995 une épidémie de syphilis importante chez des hétérosexuels, les épidémies à travers l'Europe ont concerné principalement des hommes homo-bisexuels. Les données de la surveillance de la syphilis et les nombreuses investigations réalisées dans les différents pays ont montré que les homo-bisexuels atteints de syphilis avaient des caractéristiques communes : ils déclaraient un nombre élevé de partenaires (France, Pays-Bas, États-Unis, Royaume-Uni, Irlande), la fellation non protégée était fréquemment retrouvée comme pratique à l'origine de la contamination (France, États-Unis, Royaume-Uni, Irlande), et ils déclaraient fréquenter les saunas et les bars (France, Irlande, États-Unis et Royaume-Uni). La consommation de substances excitantes a également été mise en évidence dans la prise de risque et est retrouvée associée à un diagnostic de syphilis (États-Unis et Royaume-Uni).

Dans certains pays (Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Finlande, Suède), la proportion d'hétérosexuels parmi les cas de syphilis n'est pas négligeable (20 à 30 %). En France, la proportion d'hétérosexuels est plus faible (16 %). Il s'agit majoritairement d'hommes multipartenaires ayant des comportements à risque.

Enfin, dans le monde, le nombre de cas de syphilis est estimé à 12 millions, plus de 90% des cas survenant dans les pays en voie de développement. Les régions les plus touchées sont dans l'ordre l'Asie du Sud-Est (4 millions), l'Afrique sub-saharienne (4 millions), la région des Caraïbes et l'Amérique latine (3 millions) avec une progression alarmante du nombre de cas en Europe de l'Est selon l'OMS.

III.3. La syphilis congénitale

III.3.1. La syphilis congénitale en France

La syphilis congénitale n'est pas à déclaration obligatoire, il n'existe pas de système de surveillance spécifique pour cette pathologie, ni de définition de la syphilis congénitale. Le

dépistage de la syphilis par un test tréponémique et non tréponémique est obligatoire au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

Aucune donnée française publiée récemment n'a été identifiée sur la syphilis congénitale. Seule, une étude rétrospective menée par l'Institut Alfred Fournier entre 1985 et 1993 a été identifiée et constitue les seules données disponibles sur la syphilis congénitale ces 20 dernières années. À partir des 2 144 sérologies syphilitiques chez des enfants de 0 à 8 ans, 18 cas de syphilis congénitale ont été confirmés sur l'ensemble de la période (présence d'un FTA-IgM positif). Les enfants étaient âgés en moyenne de 7 mois et il s'agissait principalement d'enfants français (72 %). Parmi les femmes pour lesquelles des informations clinico-biologiques étaient disponibles (9 sur 18 cas), la quasi-totalité présentait un profil sérologique évocateur de syphilis active, aucune information n'est disponible en revanche sur le suivi prénatal de ces femmes et sur la réalisation d'un test de dépistage de la syphilis au cours de la grossesse ou non.

Il n'existe pas de définition de la syphilis congénitale en France. Il semble important, dans le contexte actuel des épidémies de syphilis, de disposer d'une définition de cas consensuelle de la SC. Cette définition est une étape indispensable avant de renforcer la surveillance de la SC.

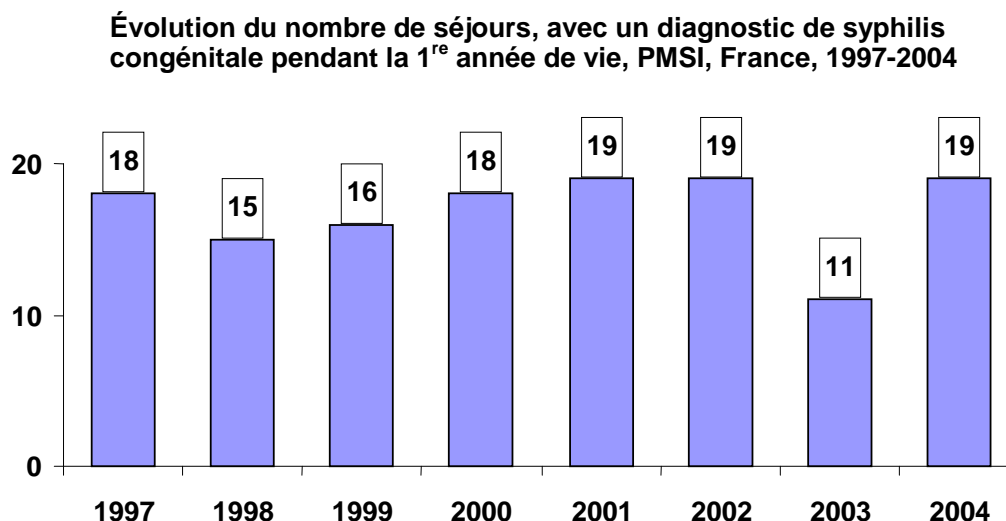
-Estimation du nombre de cas de SC à partir de la base du PMSI en 2004

L'exploitation de la base hospitalière (PMSI) permet d'identifier des enfants pour lesquels une syphilis congénitale a été codée. Les cliniciens ont en effet la possibilité de coder syphilis congénitale en « diagnostic principal » ou « diagnostic associé » selon le code CIM 10. Cependant, l'absence de définition d'un cas de SC dans cette base constitue une limite à l'exploitation de cette donnée. Pour l'année 2004, si l'analyse se limite aux enfants hospitalisés âgés de moins de 1 an, le nombre de SC est de 19 cas en 2004. Puisque ce chiffre est le seul dont nous disposons pour la situation française, il est donc nécessaire de le discuter. Ce chiffre peut refléter à la fois :

- une surestimation du nombre réel de SC diagnostiquées en 2004 en raison de l'absence de définition de SC et de date de diagnostic. Ces diagnostics peuvent correspondre à des vrais cas de SC, à des cas suspects (mais qui ne seront pas confirmés) ou des faux cas, de l'année 2004 ou 2003 ; il peut y avoir des doublons. En effet le tableau clinique de la SC étant très large, le diagnostic peut être difficile et doit s'appuyer sur des examens biologiques et l'examen du dossier obstétrical de la mère ;
- une sous-estimation des cas si les nouveau-nés, décédés d'une syphilis congénitale, ne sont pas enregistrés comme tels dans le PMSI, et les enfants mort-nés ne sont pas enregistrés.

En revanche, il est peu probable, compte tenu de la rareté et de la gravité de la SC, que les cliniciens omettent de coder dans le PMSI une SC survenant chez un nouveau-né vivant ou que des syphilis congénitales puissent être prises en charge en ville exclusivement.

Globalement, le nombre de cas de SC de 19 surestime très largement le nombre réel de syphilis congénitales en France en 2004. De plus, ces cas ne signifient pas nécessairement une faillite du dépistage et de la prévention en France car il peut s'agir de SC dans le cadre d'une adoption, d'un accouchement en France d'une femme étrangère.

Figure 11. Nombre de syphilis congénitales, 1^{re} année de vie, PMSI, 1993 –2004.

Source PMSI, année 2004, exploitation InVS

— *Description des cas de syphilis congénitale à partir de la base hospitalière PMSI en 2004*

Au total, dans la base PMSI, 101 personnes ont été hospitalisées en 2004 en relation avec un diagnostic de syphilis congénitale ; leur âge est compris entre 0 et 91 ans. Parmi les enfants de moins de 1 an, 53 % sont des enfants de sexe masculin et 47% de sexe féminin. Ils ont été diagnostiqués sur l'ensemble du territoire. À partir du PMSI, aucune information n'est disponible sur la mère ou le déroulement de la grossesse. L'InVS débutera une étude en 2007 afin d'étudier les dossiers obstétricaux et pédiatriques des cas de syphilis congénitale identifiés par le PMSI. Cette étude aura pour objectif (i) de confirmer les diagnostics de SC (ii) et en cas de SC d'identifier les causes ou circonstance qui ont conduit à une syphilis congénitale chez le nouveau né (e.g. prise en charge inadéquate d'une syphilis chez la mère, échec d'un traitement bien conduit, réinfection au cours de la grossesse, absence de dépistage, contamination tardive après la réalisation du dépistage, traitement trop tardif – moins d'un mois avant l'accouchement).

— *Nombre de syphilis congénitales évitées à partir de la base SNIIR-AM en 2004*

La base SNIIR-AM distingue les femmes enceintes à partir du 6^e mois de grossesse ; comme indiqué plus haut, les données sont globales avec un nombre de traitements prescrits, et non des données individuelles. En 2004, ce sont 90 unités d'Extencilline 2,4 MUI qui ont été prescrites à des femmes enceintes (6^e mois et +).

III.3.2. La syphilis congénitale aux États-Unis

— *Rappels*

La syphilis congénitale doit être notifiée par les médecins (formulaire n° 73.126) selon la définition de cas adoptée en 1990 puis révisée en 1996 par le CDC.

Description clinique : le tableau clinique de la SC est assez vaste et seules les formes sévères sont cliniquement apparentes à la naissance. Un nouveau-né ou un enfant (âgé de moins de 2 ans) peut présenter les signes suivants : hépatosplénomégalie, rash, *condyloma lata*, une rhinite, une jaunisse (en l'absence d'autres étiologies), une pseudoparalyse, une anémie ou un œdème (lié à un syndrome néphrotique et/ou une malnutrition). Un enfant plus âgé peut présenter des stigmates (e.g., une kératite interstitielle, une surdité neurologique, une courbure des faces antérieure des tibias, une bosse frontale, des molaires muriformes, la dent de Hutchinson*, un nez en selle, *rhagades** ou des arthropathies).

- Critères biologiques : présence avérée du *T. pallidum* par microscope à fond noir, anticorps fluorescents ou autres spécifiques lésions à partir d'une lésion muqueuse, du placenta, du cordon ombilical ou de matériel d'autopsie.
- Cas probable : un enfant dont la mère n'a pas été traitée ou incorrectement traitée à l'accouchement (sans pénicilline ou avec de la pénicilline donnée moins de 30 jours avant l'accouchement), avec des signes évocateurs de SC chez l'enfant ou le nouveau-né ou un enfant qui a un test tréponémique positif et au moins un des signes suivants:
 - signes évocateurs de SC à l'examen clinique ;
 - signes évocateurs de SC sur les radiographies des os longs ;
 - un test VDRL positif dans le LCR ;
 - une élévation du nombre de cellules ou de la protéinorachie dans le LCR (sans autre cause étiologique) ;
 - un test FTA abs-19S-IgM ou un Elisa IgM positif.
- Cas confirmé : un cas qui est confirmé par le laboratoire (présence du *T. pallidum*)
- À noter que doivent être déclarés les cas de syphilis congénitale chez les enfants et les syphilis diagnostiquées dans le cadre des enfants mort-nés.

Les recommandations de dépistage chez la femme enceinte selon le CDC prévoient que les femmes enceintes doivent être dépistées lors de leur première consultation prénatale et le dépistage doit être renouvelé à la 28^e semaine et à l'accouchement lorsque la femme est à risque.

— *Évolution des cas de syphilis congénitale*

Les États-Unis ont connu une augmentation marquée des notifications de syphilis congénitale en 1991 à la suite de l'introduction de la nouvelle définition de cas. Puis le taux de syphilis congénitales (nombre de SC pour 100 000 naissances vivantes) a continuellement diminué entre 1991 et 2004, avec un pourcentage de décroissance annuel de 17 %. Cette diminution reflète celle du taux de syphilis précoces chez les femmes au cours de la dernière décennie, particulièrement chez les femmes noires (97,98). Entre 1991 et 2004, le nombre de cas de SC a diminué de 92 % (de 107,3 cas pour 100 000 naissances vivantes à 8,8/100 000). Plus récemment, entre 2003 et 2004, le taux global de syphilis congénitales a diminué de 10,7 cas à 8,8 cas pour 100 000 naissances vivantes.

— *Facteurs de risque et causes de SC*

Plus de trois quarts (74 %) des SC surviennent lorsque la mère n'a pas bénéficié de consultations prénatales ou a reçu un traitement inadéquat selon les données du CDC (CDC, 2002) (99).

L'absence de suivi prénatal au cours de la grossesse est identifié comme le principal facteur de risque de SC dans l'ensemble des publications récentes (100-102) ou plus anciennes (103,104).

L'étude de Mobley (101) a permis d'étudier les facteurs de risque de syphilis congénitale dans un État du sud des États-Unis (Caroline du Sud) entre 1991 et 1993 grâce à une étude cas-témoins (186 cas de SC et 487 témoins, enfants nés d'une mère qui a reçu un traitement adéquat pour la syphilis pendant la grossesse). Les facteurs liés à une SC sont être de « race noire » (OR = 4,5), vivre en zone rurale (OR = 2,0), et l'absence de consultation

prénatale. Le risque de SC augmente avec la diminution du nombre de visites. Lorsqu'il n'y a eu « aucune visite », le risque est multiplié par 2,7. Risser, dans une étude réalisée entre 1990 et 1992 au Texas, retrouve également l'absence de visite prénatale comme principal facteur de risque (OR = 6,0, d'après une analyse multivariée comparant les femmes ayant eu une syphilis pendant la grossesse avec un enfant atteint de SC) (100).

Warner *et al.* (102) ont publié en 2001 une revue rétrospective de tous les cas de syphilis congénitale enregistrés entre 1990 et 1993 (période du pic d'incidence de la maladie dans les années 90) au *Grady Memorial Hospital* d'Atlanta desservant une zone défavorisée de Georgie afin d'analyser les raisons de non-prise en charge de ces cas pendant la grossesse. Sur 178 cas (160 enfants vivants, 18 enfants mort-nés), 160 cas ont finalement été retenus (157 grossesses) représentant une incidence de 8,2 pour 100 000 naissances (1,7 chez les Blancs, 9,6 chez les non-Blancs). 44,9 % des cas correspondaient à une absence de suivi prénatal et 8,9 % à un suivi initié moins de 30 jours avant l'accouchement (et donc trop tard pour permettre un traitement complet de la syphilis maternelle), soit un total de 53,8 % des patientes inaccessible à toute prévention dans le cadre des visites prénatales. L'analyse porte sur les 64 patientes vues avant le dernier mois de grossesse et pour lesquelles des opportunités de prévenir la syphilis congénitale ont donc été manquées. Il était à noter un bon respect des recommandations du CDC concernant les dépistages de la syphilis au sein de cette population à risque : 92 % de dépistage à la première visite prénatale, 77% au 3^{ème} trimestre (terme médian : 33 semaine [25,6-43,4]), 100 % à la naissance, avec cependant un taux de dépistage significativement plus faible au 3^e trimestre. Les opportunités manquées de prise en charge adaptée de la syphilis maternelle et donc de prévention de la syphilis congénitale étaient :

- dans 6,3 % des cas (4 cas) : absence de dépistage ;
- dans 23,4 % des cas (15 cas) : absence de dépistage au 3^e trimestre (après un test négatif au premier trimestre) dont :
 - o 9 ayant pourtant eu une visite au 3^e trimestre,
 - o 4 n'ayant pas eu de visite,
 - o 2 accouchements prématurés avant la visite du 3^e trimestre. ;
- dans 26,6 % des cas (17 cas) : absence de traitement ou traitement inadapté dont :
 - o 12 impossibles à localiser après réception du résultat positif du test ou refusant le traitement,
 - o 2 traitements inadaptés (érythromycine) du fait d'une allergie à la pénicilline ;
 - o 3 traitements incomplets avant l'accouchement ;
- dans 23,4 % des cas (15 cas) : échec de traitement ou réinfection dont :
 - o 10 cas documentés de réinfection probable ;
- dans 18,8 % des cas (12 cas) : contamination tardive après le dépistage du 3^e trimestre.

Au total 57,8 % des cas (37 cas) présentaient une cause potentiellement évitable du point de vue des professionnels de santé (absence de test, absence de traitement ou traitement inadapté). Rappelons que ces pourcentages portent sur les 46,2 % de syphilis congénitales ayant fait l'objet d'un suivi de grossesse, soit sur le total des cas de syphilis congénitale, environ ¼ de cas possiblement évitables par une amélioration du suivi.

À l'inverse 42,2 % des cas suivis (27 cas) étaient inévitables du point de vue des professionnels de santé (échec de traitement, réinfection ou infection tardives).

Les auteurs font des propositions d'actions destinées au dépistage obstétrical des populations à risque :

- mise en œuvre de moyens pour améliorer l'accès au suivi de grossesse pour les populations défavorisées ;
- actions de dépistage et de traitement sur le terrain pour toucher ces populations ;
- pratique précoce du dépistage au cours du 3^e trimestre pour permettre un traitement complet avant l'accouchement, assorti d'un dépistage à la naissance (recommandations du CDC) ;

- information des professionnels sur les modalités correctes de traitement, notamment en cas d'allergie à la pénicilline (désensibilisation) ;
- utilisation des consultations dans les services d'urgence pour pratiquer le dépistage chez les femmes non suivies par ailleurs sur le plan obstétrical.

À noter que seules des études américaines permettent d'étudier les facteurs associés à la syphilis congénitale.

Les résultats de l'enquête menée par l'InVS sur les cas de syphilis congénitale identifiés à partir de la base PMSI en 2004 et 2005 devraient être disponibles au cours de l'année 2007.

III.3.3. Les données disponibles dans les autres pays

En Allemagne, une augmentation du nombre de tests sérologiques positifs pour la syphilis a été observée chez les nouveau-nés entre 1993 et 2001, qui a progressé de 11 cas pour 10 000 enfants à près de 19,7, ces augmentations sont surtout observées chez les femmes de 20 à 29 ans (105). Il n'est pas possible d'estimer l'incidence de la SC à partir de ces données.

Au Royaume-Uni, une seule étude a été retrouvée dans la recherche bibliographique et repose sur des données collectées à la fin des années 90 : une surveillance active des cas de SC a été menée entre 1994 et 1997 grâce à deux enquêtes nationales, l'une basée sur les déclarations des spécialistes des cliniques IST et l'autre sur les déclarations des pédiatres (106). Cette surveillance a permis d'identifier 17 enfants nés au Royaume Uni correspondant à la définition d'une SC (CDC-1996), dont 9 sont des cas présomptifs et 8 sont des cas possibles. Les femmes pour lesquelles un diagnostic a été porté sont plus souvent nées à l'étranger, et ne sont pas de race blanche. L'incidence de la SC semble donc faible au RU même s'il est possible qu'elle ait augmenté dans les années récentes avec l'apparition des cas de syphilis chez les hétérosexuels à Londres.

Depuis l'effondrement de l'ex-bloc soviétique, parallèlement à l'augmentation de la syphilis chez les adultes, le nombre de SC a largement progressé en Europe de l'Est depuis 1990 (43). En Fédération de Russie, le nombre de SC a doublé entre 1992 et 1997 pour atteindre une incidence de 5,6 cas pour 10 000 nouveau-nés et de plus de 20/10 000 dans certaines provinces. Les pays voisins comme l'Ukraine et le Kazakhstan connaissent également une situation inquiétante avec des incidences de la SC de 1,9 et de 13 pour 10 000.

En Europe centrale et du Nord, la situation est moins alarmante mais la syphilis congénitale est également présente : en Bulgarie le nombre de cas est passé de 1 à 31 cas entre 1990 et 2000 (107). Quatre cas de syphilis congénitale précoce rapportés en Bulgarie ont été attribués à l'absence complète de dépistage dans 2 cas et l'absence de réponse du laboratoire dans des délais compatibles avec le traitement lors du dépistage du 3^{ème} trimestre (107) dans un cas. Il s'agissait de populations très défavorisées et à haut risque (2 cas de prostitution).

En République tchèque, la syphilis congénitale persiste avec 7 à 18 cas diagnostiqués par an dans les années 90 (108). En Finlande, pays frontalier de la Russie, le nombre de diagnostic de syphilis chez les femmes enceintes dans les années 90 n'est pas négligeable (en 1995, 6 cas de syphilis récente ont été diagnostiqués chez des femmes enceintes) et cette augmentation est liée à l'épidémie de syphilis russe (109).

III.3.4. Conclusion

À l'exception des États-Unis où la situation de la syphilis congénitale est bien documentée, il n'est pas possible d'estimer l'incidence de la syphilis congénitale dans les autres pays. Il est cependant possible de dégager quelques tendances : la syphilis congénitale n'a pas disparu en Europe de l'Ouest, des cas sont régulièrement diagnostiqués (Royaume-Uni, France, Allemagne, Finlande) et la syphilis congénitale augmente dangereusement en Europe de l'Est depuis 1990, parallèlement au nombre

de syphilis chez les femmes dans ces pays. En Afrique, la syphilis congénitale reste un problème de santé publique de premier ordre.

En France, la syphilis congénitale n'est pas à déclaration obligatoire et il n'existe pas de système de surveillance spécifique à l'instar de la plupart des pays d'Europe de l'Ouest. Les données disponibles sont donc très parcellaires. Une seule étude rétrospective a été publiée et indiquait 18 cas confirmés sur la période 1985-1993 par le centre national de référence de l'époque. Selon les données de la base PMSI, 15 à 19 cas (sauf en 2003 : 11 cas) ont été codés « syphilis congénitale » à l'hôpital entre 1997 et 2004. Ce chiffre est stable sur la période y compris depuis 2000, date de début de l'épidémie. Il est cependant impossible de certifier qu'il s'agisse des vrais cas car le diagnostic de syphilis congénitale est particulièrement complexe. Le chiffre peut également ne pas prendre en compte des grossesses interrompues ou des enfants mort-nés du fait de la maladie. Mais il est vraisemblable que ce chiffre de 19 cas représente une surestimation du nombre réel de SC. De plus, les circonstances de l'échec de la prévention ne sont pas connues, ces cas ne reflètent pas nécessairement des échecs de la prévention en France (femmes étrangères accouchant en France, enfants adoptés, etc.). De ce fait, une enquête va être réalisée par l'InVS en 2007 pour investiguer l'ensemble des cas codés en 2004 et 2005. Pour inexact qu'il soit, ce chiffre de 18 cas de syphilis congénitale suggère néanmoins que la syphilis congénitale n'a pas disparu. Enfin, les prescriptions d'Extencilline au cours de la grossesse enregistrées dans la base de la Cnamts suggèrent un intérêt au dépistage actuel sans que l'on puisse quantifier le nombre de syphilis évitées (la prescription pouvant correspondre à une autre indication, à des faux positifs, possiblement nombreux dans la population à basse prévalence des femmes enceintes chez qui un traitement probabiliste est de plus habituel au moindre doute, et le nombre d'injections par femme pouvant aller de 1 à 3 au cours de la grossesse). Un consensus sur la définition de syphilis congénitale en France s'avère indispensable dans le contexte actuel.

L'analyse des causes de syphilis congénitale indique que l'accès aux soins prénatals est le point clef pour la prévention de la syphilis congénitale, que ce soit dans les pays développés ou dans les pays en développement. L'absence de visite prénatale constitue le facteur de risque le plus constamment retrouvé dans les publications américaines. À notre connaissance, aucune étude n'a analysé les facteurs de risque dans le contexte européen. Une publication américaine analyse les autres circonstances de l'échec de la prévention chez des femmes qui bénéficient d'un suivi prénatal : il s'agit d'absence de dépistage au premier trimestre malgré le suivi, de cas de contaminations tardives après la réalisation du test de dépistage ou de recontamination après traitement, d'absence de traitement ou d'échec de traitement notamment lié à l'utilisation de macrolides ou de traitements débutés trop tardivement par rapport à l'accouchement.

III.4. Impact de la syphilis sur la transmission du VIH

Une revue de la littérature sur l'impact de la syphilis sur la transmission du VIH a été effectuée par Fleming à partir d'articles publiés entre 1987 et 1998. Cette revue a été réalisée avant la survenue des épidémies de syphilis (110).

III.4.1. Risque individuel de transmission et de réception du VIH

— Rationnel

Il est admis que la syphilis est un cofacteur de la transmission du VIH car :

- les IST, en général, augmentent la susceptibilité à l'infection à VIH en recrutant localement des cellules réceptrices et en interrompant la barrière épithéliale ;
- chez les sujets VIH+, le recrutement des cellules CD4 au niveau du tractus génital du fait de l'inflammation locale, ainsi que la présence du virus dans les exsudats présents au niveau des ulcérations génitales peuvent contribuer à la transmission du VIH. De plus, la syphilis pourrait augmenter la réplication virale du VIH (par activation des cellules immunes de l'hôte et en altérant le métabolisme des cytokines).

— Études

Cinq études menées sur des cohortes prospectives ont évalué le risque d'acquisition du VIH en présence d'une ulcération génitale (quelle que soit la cause). Ces cinq études ont été réalisées au Kenya, au Zimbabwe, en Thaïlande (2 études) et à New York. Les sujets ayant une ulcération génitale avaient un risque d'acquisition du VIH multiplié par 3 à 13 (dans l'étude réalisée chez les militaires en Thaïlande).

Quatre études mesurent le rôle de la syphilis sur la transmission du VIH en analyse multivariée. Les populations étudiées et les sites de l'étude sont variables (à Miami, une étude chez des femmes et une dans une clinique IST, à Vancouver et à Amsterdam dans des populations homosexuelles). Ces quatre études montrent que le risque d'acquisition du VIH est multiplié par 2,3 à 8,6 (110).

III.4.2. Impact sur l'épidémie de VIH

Les épidémiologistes du CDC ont fait la revue des articles publiés et colligé l'ensemble des données qui permettent d'évaluer l'impact des épidémies de syphilis sur l'incidence de l'infection du VIH aux États-Unis (111).

Deux études ont évalué l'incidence du VIH en utilisant un test permettant de déterminer si l'infection était récente (datant de moins de 6 mois, utilisation du « STARHS » : *serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion*). Ces études ont été réalisées chez les homosexuels fréquentant des cliniques IST et ayant une syphilis à San Francisco (2002-2003) et à Los Angeles (2002-2004) (54,112). Elles ont montré que l'incidence du VIH était respectivement de 13,9 % par an à San Francisco (IC 95 % = 0,3-27,5) et de 17 % à Los Angeles (IC 95 % = 12-22 %). Cependant, ces études étaient réalisées sur des petits échantillons (moins de 80 sujets) dans des sites particuliers (cliniques IST publiques) et sans permettre de comparaison avec des sujets consultants dans les mêmes structures et n'ayant pas la syphilis.

En parallèle, les données de surveillance montrent que le nombre de nouvelles infections VIH chez les homosexuels n'a pas augmenté à Los Angeles, San Francisco et Seattle entre 1999 et 2002, période pendant laquelle les épidémies étaient objectivées dans ces trois villes. Les auteurs soulignent que devant l'existence de données limitées qui concernent de surcroît des populations spécifiques (sujets consultant dans une clinique IST publique dans des grandes villes américaines), on ne peut conclure à une augmentation ou non de l'incidence du VIH chez les homosexuels pendant les épidémies de syphilis aux États-Unis.

Plusieurs éléments peuvent expliquer pourquoi l'incidence du VIH ne semble pas augmenter avec les épidémies de syphilis :

- l'incidence de la syphilis est globalement beaucoup plus faible que celles des autres IST comme les gonocoques : en 2002 aux États-Unis, 7 000 nouveaux cas de syphilis,

356 000 infections à gonocoques et 40 000 infections à VIH ont été déclarés. De ce fait, un petit groupe de sujets peut avoir un impact important sur l'épidémie de syphilis et un impact négligeable sur celle du VIH. Par exemple, dans la ville de New York, 220 nouveaux cas d'IST entraîneraient une augmentation de 50 % des cas de syphilis, de 1,7 % des cas de gonocoques et de 0,3 % pour ceux de VIH (49,111) ;

- la majorité des homosexuels pour lesquels une syphilis est diagnostiquée sont déjà infectés par le VIH depuis plusieurs années (111) ;
- pendant l'épidémie de syphilis, selon certains auteurs, les homosexuels ont sélectionnée leurs partenaires selon leur statut sérologique (pratique du « sérotriage ») et ont adapté leurs pratiques sexuelles (incertif au lieu d'être réceptif) (111).

III.4.3. Conclusion

En Europe comme aux États-Unis, le taux de co-infections syphilis/VIH est élevé chez les homosexuels (54 % en France) mais aussi chez les hétérosexuels (12 % en France). L'infection à VIH est par ailleurs le facteur le plus associé à la syphilis dans les analyses multivariées (4 études, dont une en France).

L'explication principale provient probablement du fait que les deux infections relèvent de comportements à risque communs.

Une autre explication pourrait être que la syphilis est un facteur de risque de transmission du VIH. Ce risque s'envisage dans les deux sens : augmentation du risque de contracter l'infection à VIH chez les porteurs de syphilis ; augmentation du risque de transmettre le VIH chez les patients porteurs de la syphilis. À l'échelle individuelle, le risque d'acquisition du VIH est multiplié par 3 à 13 selon les études et le type de lésions de la syphilis, ce risque résultant probablement du fait de la rupture de la barrière muqueuse en cas de lésion génitale. Il est également possible que la transmission soit facilitée, notamment du fait de la présence du virus dans les exsudats des lésions génitales.

Cependant, sur le plan collectif, il ne semble pas que les épidémies occidentales (européennes et américaines) de syphilis aient eu un impact significatif sur l'incidence de l'infection à VIH du fait du faible nombre de syphilis par rapport au nombre d'infections à VIH, et de l'infection préalable par le VIH d'une part importante des patients touchés par l'épidémie de syphilis. Ce constat n'est pas directement applicable aux pays d'Europe de l'Est, où le VIH et la syphilis ont fortement progressé cette dernière décennie, et à l'Afrique, où la prévention des IST a montré en partie son efficacité sur la transmission du VIH.

III.5. Facteurs de variation de l'incidence de la syphilis : modèle de Garnett

III.5.1. Description du modèle

Les hypothèses incluses dans le modèle (27) découlent de l'analyse décrite dans le chapitre sur l'histoire de la maladie (schéma de l'histoire naturelle, durée moyenne des phases, probabilité de transmission par partenaire). Les stades contagieux sont : phase primaire, secondaire et rechutes. Des hypothèses sont prises subjectivement pour le nombre de partenaires sexuels (population à activité sexuelle élevée) et le taux de traitement (considéré par ailleurs comme efficace dans 100 % des cas). Les rechutes sont traitées comme des phases secondaires classiques. En l'absence de traitement, les sujets infectés sont considérés comme réfractaires à une nouvelle infection pour le reste de leur vie. En cas de traitement, pour les patients traités précocement, aucune immunité acquise n'est retenue et les patients rejoignent le groupe susceptible à la maladie immédiatement après le

traitement ; en cas de traitement tardif, une immunité acquise temporaire est retenue (d'une durée moyenne de 5 ans dans les applications numériques du modèle).

Le nombre de nouveaux individus contaminés pour un patient atteint (taux de reproduction) dépend du taux de transmission par partenaire, du nombre de partenaires par unité de temps et de la durée des phases contagieuses et ce pour chaque phase contagieuse. Si ce nombre est inférieur à 1 la maladie disparaît, s'il est supérieur à 1 l'épidémie augmente, au stade d'équilibre de l'épidémie, il est égal à 1.

Le traitement diminue la contagiosité par deux mécanismes : i) réduction de la durée de la phase à laquelle il est introduit et ii) réduction de la proportion de patients atteignant les phases suivantes. Les deux mécanismes interviennent en phase primaire, le premier mécanisme uniquement en phase secondaire (le deuxième également si l'on considère les rechutes), aucun en phase de latence (sauf cas des rechutes). Le traitement fait retourner des individus réfractaires (car déjà infectés) dans le groupe de susceptibilité et ce, soit immédiatement en cas de traitement précoce, soit au terme d'une période d'immunisation acquise en cas de traitement tardif.

Les effets du traitement sur l'épidémie sont donc multiples :

- diminution directe de la prévalence par traitement des cas ;
- diminution de l'incidence par l'effet de diminution de la contagiosité ;
- augmentation de l'incidence par retour au groupe de susceptibilité, d'autant plus important que les patients étaient à un stade de latence (ces patients réfractaires et non contagieux redeviennent susceptibles et à nouveau contagieux s'ils sont infectés ; au stade secondaire ils passent d'un état réfractaire mais déjà contagieux à un état susceptible puis contagieux en cas de contamination).

La somme de ces effets est variable en fonction du taux de traitement (faisant passer ou non le taux de répllication en dessous de 1 par diminution de la contagiosité) et du moment de l'intervention thérapeutique (recrutement de plusieurs mécanismes de diminution de la contagiosité en cas d'intervention précoce, mais absence d'immunité acquise).

Les limites du modèle tiennent :

- à la fragilité des hypothèses retenues (cf. analyse de littérature sur l'histoire naturelle de la maladie), aucune analyse de sensibilité du modèle à la variation des différentes hypothèses n'étant fournie. Les hypothèses discutables concernent notamment :
 - l'immunité acquise post-traitement,
 - le taux de contamination qui est extrapolé à partir d'études anciennes, biaisées, fournissant un taux de transmission « global » par partenaire qui ne tient pas compte du nombre et de la nature des actes sexuels, ni de la phase de la maladie. Or, le nombre d'actes sexuels par partenaire et la nature de ces actes, et donc la transmission par partenaire, sont possiblement très différents d'un groupe à risque à un autre. De même, il n'est pas démontré que la contagiosité soit la même tout au long des phases primaire et secondaire ce qui influe sur l'impact du traitement sur la transmission de la maladie,
 - la durée de chaque phase, très variable d'un individu à l'autre et dont les valeurs moyennes prises en compte dans le modèle sont sujettes à caution ;
- aux taux de traitement et au nombre de partenaires sexuels choisis subjectivement et ne servant que d'illustration afin de pouvoir introduire des variables numériques dans le modèle. Ils sont difficiles à évaluer en situation réelle.

III.5.2. Résultats du modèle

En l'absence de traitement, le nombre de nouveaux cas (taux de reproduction) augmente avec le nombre de partenaires et provient d'une contamination à chacune des phases contagieuses dans une proportion constante (car liée uniquement à la durée de chaque phase dans l'hypothèse où la maladie ne modifie pas l'activité sexuelle et où le taux de

transmission est identique au cours des différentes phases) : 26 % en phase primaire, 60 % en phase secondaire, 14 % en phase de rechute. La prévalence atteint un plateau lorsque le taux de reproduction augmente car la proportion de population susceptible diminue (les individus étant infectés). À l'équilibre, dans l'hypothèse d'une population à activité sexuelle élevée, le nombre de syphilis tertiaires serait 62 fois supérieur au nombre de syphilis primaires (I : 5,7/1 000, II : 13,2, rechute : 3,18 et tertiaire : 354,16).

L'introduction d'un traitement modifie la répartition des individus dans les différentes phases de la maladie. Il diminue le nombre d'individus en phase tardive et augmente le nombre d'individus en phase précoce, en chiffre relatif mais également en chiffre absolu dans le modèle, et ce par retour à l'état de susceptibilité des sujets traités (avec les hypothèses du modèle : I : 16,6/1 000, II : 3,3, rechute : 0,02 et tertiaire : 0,3). En effet, si le taux de reproduction baisse du fait de la diminution du nombre et de la durée des phases de contagiosité, l'effet lié à l'augmentation de la population susceptible l'emporte sur l'incidence de la maladie. Le traitement diminue le rôle des phases secondaires et de rechute dans la transmission de la maladie. L'existence d'une immunité acquise après traitement post-secondaire et sa durée modifient de façon importante la transmission de la maladie et sa prévalence. Une immunité post-primaire, si elle existait, aurait un impact encore plus important. À l'échelle populationnelle, plus le traitement est précoce en phase primaire et plus l'effet sur la prévalence est important. Cet effet s'explique par la réduction du temps passé en phase primaire, la réduction du nombre de passages en phase secondaire et la diminution de la transmission de la maladie. Au stade secondaire, le nombre d'individus en stade secondaire et tertiaire diminue du fait des deux premiers effets directs, d'autant plus que l'intervention est plus précoce. Le nombre d'individus en phase primaire commence par augmenter du fait du retour au stade de susceptibilité des patients traités malgré la diminution du taux de transmission et ne diminue que quand le taux de transmission devient inférieur à 1. En phase latente, seul le nombre d'individus en phase tertiaire diminue par le seul effet direct. L'effet de diminution de transmission est absent. Le traitement n'a pas d'effet sur la prévalence des phases primaires et secondaires par augmentation du pool de sujets susceptibles. L'horizon temporel de ces effets n'est pas précisé dans le texte.

Pour un taux de transmission donné (facteur intrinsèque à la maladie) et une durée de contagiosité donnée (modifiable par le traitement), la persistance de la maladie (*via* un taux de reproduction > 1) nécessite un nombre minimum de partenaires par an. Dans le modèle, le seuil est de 3,8 en l'absence de traitement. Dans un autre modèle fondé sur un taux de transmission de 0,3/partenaire et une durée de contagiosité de 6 mois, diminuée de moitié en cas de traitement, ce nombre est respectivement de 7 et 13 partenaires par an en l'absence et en présence d'un traitement.

La dynamique de propagation de la syphilis sur le long terme après son introduction dans une population a été analysée

- En l'absence de traitement, les profils observés s'expliquent principalement par l'évolution au long cours de la maladie associée à l'état réfractaire des patients infectés. Pour une population ayant en moyenne 4 nouveaux partenaires par an, l'épidémie évolue par vagues de 25 ans, d'amplitude décroissante, image en négatif de la population susceptible, décalées de 15 ans pour la syphilis tertiaire par rapport à la syphilis primo-secondaire et aboutissant à un état stable endémique au bout de 100 ans. Pour une population ayant en moyenne 40 nouveaux partenaires/an, le pic initial est précoce (1 an) et l'état endémique lui fait rapidement suite touchant la quasi-totalité des individus dès qu'ils deviennent susceptibles.
- En cas de programme de traitement collectif, dont les hypothèses tiennent compte de la visibilité des symptômes (taux de traitement plus élevé pour les formes symptomatiques), appliqué à la population ayant en moyenne 40 nouveaux partenaires par an :
 - o en cas de traitement précoce, l'épidémie augmente progressivement pendant 5-6 ans puis diminue progressivement en 5-6 ans vers un état endémique où le nombre de

formes précoces est plus important qu'en l'absence de traitement et où le nombre de sujets susceptibles est élevé ;

- o en cas de traitement tardif au stade endémique, le traitement éradique l'épidémie car la quasi-totalité de la population est infectée et traitée. En revanche le pool de sujets susceptibles passe de quasiment zéro à quasiment 100 % avec risque de nouvelle épidémie si la syphilis est réintroduite. Le temps nécessaire à la reconstitution du pool de sujets susceptibles dépend de la durée de l'immunité acquise post-traitement et de la rapidité d'entrée de nouveaux sujets à activité sexuelle (11 ans dans le modèle avec 5 ans d'immunité, 40 ans en cas d'immunité durable).

Un article plus récent produit par la même équipe (33) et commenté dans le même numéro de la revue *Nature* (129) comparait les oscillations de l'incidence de la syphilis et des infections à gonocoque sur la période 1941-2002 dans 68 grandes villes américaines (population > 200 000 habitants). L'objectif de cette comparaison était de discuter la part des facteurs exogènes (notamment liés aux comportements sexuels) et des facteurs endogènes (principalement l'existence d'une immunité acquise postinfectieuse) dans l'évolution de l'incidence. Cette étude montrait une absence d'oscillation de l'incidence des infections à gonocoque et une oscillation ayant une amplitude de 8-11 ans pour la syphilis. L'hypothèse favorisée par les auteurs était celle de l'existence d'une immunité partielle et temporaire acquise après une syphilis, alors que cette dernière est absente après une infection à gonocoque. L'hypothèse avancée était que la syphilis répondrait, en cas de traitement, à un cycle SIRS (susceptible – infecté – réfractaire - susceptible) alors que les infections à gonocoque répondraient à un cycle SIS (susceptible – infecté – susceptible). Pour les auteurs, ce rôle potentiel de l'immunité acquise dans la dynamique de l'épidémie justifie une certaine prudence dans l'interprétation des données de surveillance de la syphilis et notamment dans l'attribution trop rapide et systématique des variations d'incidence à des modifications de comportement ou d'environnement. Les auteurs mettaient également en évidence une synchronisation plus rapide des variations d'incidence entre les différentes villes américaines, évoquant une plus grande connexion des réseaux sexuels à travers le pays et illustrant probablement le retour à des pratiques sexuelles à risque.

Au total, l'extrapolabilité en situation réelle du modèle de Garnett est fortement remise en question par le groupe de travail car i) le modèle repose sur une hypothèse d'immunité acquise non démontrée, ii) le modèle nécessite de prendre des hypothèses non vérifiables notamment en termes de contagiosité, de durée des phases de la maladie, et de taux de traitement. L'utilisation de ce modèle pour évaluer les effets des différentes stratégies de dépistage expose donc à des risques d'erreur trop importants.

Le modèle permet cependant de prendre conscience que les variations épidémiologiques de la syphilis, à l'image de la maladie elle-même, sont d'interprétation extrêmement complexe. Les effets relatifs du dépistage et du traitement, des changements de comportements sexuels, des migrations de sujets infectés et le rôle de facteurs endogènes comme l'existence possible, mais non démontrée, d'une immunité acquise transitoire chez certains patients (pour certains, préférentiellement en cas de traitement tardif) sont à interpréter avec la plus grande prudence dans l'évolution de l'épidémie.

IV. LE POIDS ÉCONOMIQUE DE LA MALADIE

IV.1. Coût de la syphilis congénitale

L'analyse de la littérature a retrouvé deux études américaines (113,114) et une étude norvégienne (115,116). Aucune étude française n'a pu être identifiée.

IV.1.1. Coût total sur la durée de vie

L'étude norvégienne (115,116), réalisée en 1979, a modélisé le poids de la syphilis congénitale sur toute la durée de vie. Cette étude est citée comme référence dans de nombreux travaux (117-124) pour évaluer les coûts évités liés à la prise en charge de personnes atteintes de syphilis congénitale. Les données rapportées sont celles décrites dans l'article. Il n'a pas été procédé à une indexation des valeurs en raison des difficultés méthodologiques liées au choix d'un indice spatial et temporel pertinent.

Il s'agissait de mesurer :

- le coût direct de la prise en charge en institution de 4 à 50 ans, pour les personnes ayant un handicap cérébral. Le coût total par personne était évalué à 203 400 \$₁₉₇₉ (avec un taux d'actualisation de 7 %) ;
- le coût direct de prise en charge d'enfants ayant besoin d'une éducation spéciale entre 7 et 20 ans (écoles pour déficients visuels, malentendants, retard mental). Le coût total par personne était évalué à 159 600 \$₁₉₇₉ (taux d'actualisation de 7 %) ;
- les coûts indirects, estimés en calculant la perte de ressources et de productivité associée à la syphilis congénitale. Cette perte de ressources était calculée sur la base du revenu moyen de la population norvégienne, ce qui renvoie à certaines limites méthodologiques.

Les personnes institutionnalisées étaient supposées ne pas pouvoir travailler de l'âge de 16 ans à 70 ans (valeur actualisée de la perte : 45 800 \$₁₉₇₉).

Les personnes ayant eu une éducation spéciale étaient supposées pouvoir travailler à 70 % de la capacité d'une personne normale (valeur actualisée de la perte : 28 800 \$₁₉₇₉).

Les calculs effectués par Stray-Pedersen reposaient sur le dépistage des 50 000 grossesses déclarées par an en Norvège qui permettait le diagnostic positif de syphilis chez 10 femmes. Compte tenu des hypothèses sur la transmission de la syphilis de la mère à l'enfant, le dépistage de la syphilis permettait selon le modèle d'éviter, en Norvège, 4 cas de syphilis dont 2 auraient nécessité une institutionnalisation et 2 une éducation spéciale.

Le poids annuel actualisé de la syphilis congénitale en l'absence d'un programme de dépistage serait de 851 600 \$ (*tableau 23*).

Tableau 23. Coût annuel de la syphilis congénitale en Norvège en 1979 (116).

	Nombre d'enfants touchés	Coût \$ 1979
Institutionnalisation	2	406 800 \$ ₁₉₇₉
Éducation spéciale	2	319 200 \$ ₁₉₇₉
Perte revenu (incapacité de travail)	2	91 600 \$ ₁₉₇₉
Perte revenu (70 % capacité)	2	34 000 \$ ₁₉₇₉
Total annuel \$1979		851 600 \$₁₉₇₉

IV.1.2. Coût médical direct instantané

Une étude américaine a été réalisée en 1990 (113). Elle se fondait sur les tarifs observés dans les hôpitaux du Maryland et pour les soins facturés à Medicaid (couverture santé des personnes démunies). Elle reposait sur une modélisation effectuée à partir des cas traités et des protocoles de l'hôpital John Hopkins. Elle calculait un coût médical direct, en 1990, pour les Etats-Unis, de 12,4 millions de \$₁₉₉₀ correspondant à la prise en charge de 3 484 enfants, soit un coût moyen par an de 3 560 \$₁₉₉₀ par enfant traité. L'étude de sensibilité, fondée sur la sévérité des cas, montrait que le coût était compris entre 6,2 et 47 millions de \$₁₉₉₀.

La seconde étude américaine (114) a été réalisée en 1989 et évaluait exclusivement les coûts hospitaliers dans le *Harlem Hospital* de New York. Le coût était évalué par DRG (*Diagnosis Related Groups*) remboursés par Medicaid. Pour les 114 enfants, le coût moyen était de 11 031 \$₁₉₈₉ et le coût médian de 4 961\$₁₉₈₉. Une extrapolation de ces données a été effectuée sur l'ensemble des Etats-Unis, pour la période 1991-1994. Les 3 397 cas recensés par le CDC représentaient 18,4 millions de \$₁₉₉₄ par an pour le traitement hospitalier de la syphilis congénitale.

Les résultats de ces deux travaux, effectués à la même époque, étaient donc proches, aussi bien au niveau du nombre de cas, que du coût obtenu. Le coût médical direct de prise en charge de l'ensemble des enfants atteints de syphilis aux États-Unis en 1990 se situait, selon les études, dans une fourchette de 12,4 à 18,4 millions de \$ mais avec un intervalle de confiance élevé lié à la difficulté de prise en compte de la sévérité des cas.

IV.2. Coût de la syphilis et transmission du virus HIV

Trois études américaines du même auteur (125-127) ont évalué le nombre de cas de contamination par le VIH qui seraient attribuables à la syphilis. En postulant que ces cas de syphilis augmentent le nombre de patients VIH, elles ont comptabilisé le surcoût médical associé à la prise en charge de ce nombre de cas VIH supplémentaires.

Tableau 24. Surcoûts induits par la contamination VIH due à la syphilis.

	Chesson (125)	Chesson (126)	Chesson (127)
Année	1996	1996	2000
Pays	USA \$ 1996	USA \$ 1996	USA \$ 2000
Méthode	Modélisation	Modélisation	Modélisation
Population	Hétérosexuelle totale	Hétérosexuelle totale	Américains Africains
Nombre de cas estimés de contamination	1082	1002	545
Coût direct	211 millions \$ ₁₉₉₆	195,4 millions \$ ₁₉₉₆	113 millions \$ ₂₀₀₀
Coût indirect	541 millions \$ ₁₉₉₆	-	-
Coût programme éradication syphilis	833 millions \$ ₁₉₉₆ sur 15 ans	-	60 millions \$ ₂₀₀₀
Conclusion par rapport au dépistage	Favorable	Favorable	Favorable

Le coût était fondé sur la prise en charge d'une personne VIH positive sur toute sa durée de vie. Ces études concluaient qu'il était économiquement justifié de mettre en place un programme de lutte contre la syphilis parce que les dépenses du programme étaient inférieures au coût engendré par la prise en charge des personnes contaminées par le VIH du fait de la syphilis.

IV.3. Coût de la neurosyphilis

Une étude réalisée aux Etats-Unis pour l'année 1992 (128) a montré qu'il y avait eu 6 130 hospitalisations pour neurosyphilis (le nombre de cas de syphilis primaire et secondaire pour cette même année avait été de 33 973), les hospitalisations pour d'autres complications de la syphilis ayant été peu fréquentes. La même étude recensait, pour 1989, 105 décès liés à la syphilis (128) dont 14 étaient liés à une complication cardio-vasculaire et 47 à une neurosyphilis.

IV.4. Coût de la syphilis en France

Aucune étude évaluant le poids économique de la syphilis en France n'a été trouvée. Nous avons tenté d'évaluer le coût hospitalier en 2004 en interrogeant la base PMSI. Celle-ci permet de classer les séjours hospitaliers en groupes homogènes de malades (groupes homogènes de séjours depuis 2005). Il a été possible de faire une extraction pour tous les codes CIM relatifs à la syphilis, puis de valoriser économiquement les séjours en utilisant les données de coûts publiées dans la base nationale de coût pour 2004. Les résultats figurent dans le *tableau 25*.

Vingt-six séjours hospitaliers pour syphilis congénitale et concernant 21 patients ont été enregistrés en 2004. Le coût total de ces séjours s'élevait à 51 960 € soit un coût moyen par séjour de 1 998 €. La moitié des patients étaient regroupés sur deux GHM (syphilis congénitale précoce, SA et syphilis congénitale nerveuse tardive) totalisant 70 % du coût.

484 séjours pour syphilis (hors syphilis congénitale) et concernant 368 patients ont été enregistrés en 2004. Le coût total de ces séjours s'élevait à 1 123 014 € soit un coût moyen par séjour de 2 320 €. Les GHM les plus représentés étaient la syphilis secondaire de la peau et des muqueuses (144 séjours et 25 % du coût), les syphilis nerveuses (70 séjours et 20,5 % du coût) et les syphilis tardives (72 séjours et 23,8 % du coût).

Tableau 25. Estimation du coût hospitalier de la syphilis congénitale en 2004, données PMSI. Valorisation par l'Échelle nationale de coûts.

INTITULE DU CODE CIM	Nb de patients	Nb séjours	Coût total en €	Coût moyen par séjour
A50.0 SYPHILIS CONG. PRÉCOCE, SYMPT	1	1	1 991 €	1 991 €
A50.1 SYPHILIS CONG. PRÉCOCE, LATENTE	2	2	3 982 €	1 991 €
A50.2 SYPHILIS CONG. PRÉCOCE, SA	4	4	14 031 €	3 508 €
A50.4 SYPHILIS CONG. NERV TARDIVE	7	7	22 324 €	3 189 €
A50.6 SYPHILIS CONG. TARDIVE, LATENTE	1	1	565 €	565 €
A50.9 SYPHILIS CONG., SAI	6	11	9 067 €	824 €
COÛT SYPHILIS CONGÉNITALE	21	26	51 960 €	1 998 €

Tableau 26. Estimation du coût hospitalier de la syphilis non congénitale en 2004, données PMSI. Valorisation par l'Échelle nationale de coûts.

INTITULÉ DU CODE CIM	Nb de patients	Nb séjours	Coût total en €	Coût moyen par séjour
A51.0 SYPHILIS GÉNITALE IRE	20	23	24 642 €	1 071 €
A51.1 SYPHILIS ANALE IRE	7	7	6 645 €	949 €
A51.2 SYPHILIS Ire. D'AUTRES LOC.	14	19	16 439 €	865 €
A51.3 SYPHILIS IIRE DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES	64	81	142 425 €	1 758 €
A51.4 SYPHILIS Ire., NCA	48	63	139 489 €	2 214 €
A51.5 SYPHILIS PRÉCOCE, LATENTE	5	5	25 119 €	5 024 €
A51.9 SYPHILIS PRÉCOCE, SAI	14	17	34 542 €	2 032 €
A52.1 SYPHYLIS NERV. SYMPT	43	46	161 465 €	3 510 €
A52.2 SYPHILIS NERV. ASYMPT	4	4	11 419 €	2 855 €
A52.3 SYPHILIS NERV SAI	16	20	57 012 €	2 851 €
A52.7 FORMES TARDIVES DE SYPHILIS SYMPT., NCA	19	44	90 107 €	2 048 €
A52.8 SYPHILIS TARDIVE, LATENTE	7	9	105 523 €	11 725 €
A52.9 SYPHILIS TARDIVE, SAI	16	19	71 702 €	3 774 €
A53.0 SYPHILIS LATENTE	30	35	56 463 €	1 613 €
A53.9 SYPHILIS, SAI	61	92	180 022 €	1 957 €
COÛT DE LA PRISE EN CHARGE	368	484	1 123 014 €	2 320,0 €

IV.5. Conclusion

Les travaux visant à évaluer l'impact économique global de la syphilis sont peu nombreux, ce qui rend difficile le chiffrage du poids économique de la maladie.

La syphilis congénitale génère des coûts unitaires importants de prise en charge non strictement médicale sur toute la durée de vie. Ce coût a été évalué à 726 000 \$ en 1979 en Norvège pour la prise en charge de quatre enfants ; lorsqu'on ajoute les pertes potentielles de revenus (125 600 \$ pour quatre enfants) le coût annuel actualisé de la syphilis pour quatre enfants s'élevait à 851 000 \$. L'intérêt du dépistage des femmes enceintes doit s'apprécier, notamment, au regard de ces coûts.

Le coût de la syphilis devient également plus significatif si l'on attribue à la syphilis certains cas de contamination par le VIH.

Aucune étude française évaluant le poids économique de la prise en charge médicale de la syphilis n'a pu être retrouvée dans la littérature publiée. Les coûts hospitaliers évalués en France pour 2004 étaient de 1,17 millions d'€ (dont 51 960 € pour la syphilis congénitale).

Cependant, la majeure partie de la prise en charge de la syphilis s'effectue en ville. En prenant une hypothèse de 2 600 à 5 200 cas annuels de syphilis et en supposant que ces personnes soient diagnostiquées (avec titrage) puis traitées par une injection d'Extenciline 2,4 MUI réalisée dans le cadre de deux consultations médicales, facturées au prix d'une consultation de généraliste secteur 1 soit 21 € (prix 2006, hypothèse basse) avec trois examens de vérification donnant lieu à deux consultations supplémentaires, le coût du traitement de la syphilis en ville (114,15 €) pour le financeur, hors actes de dépistage, serait compris entre 297 700 et 595 400 €. Le coût instantané de la prise en charge médicale (hospitalière et de ville) de la syphilis en 2004 serait donc compris entre 1,47 et 1,77 million d'€. Plus de 70 % de ce coût est lié à la prise en charge hospitalière. Sans être négligeable, le coût médical direct annuel est relativement faible par rapport aux autres IST (comme le VIH) dans les pays de l'OCDE, notamment en raison de la faible prévalence de la syphilis.

V. LES TESTS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC

V.1. Recommandations existantes

Les recommandations analysées sont celles citées au chapitre I. « Histoire de la maladie ».

S'y ajoutent les recommandations 2004 de l'USPSTF (12,130) sur le dépistage de la syphilis. Ces recommandations actualisent le chapitre correspondant du *Guide to Clinical Preventive Services* de 1996. Elles sont fondées sur une analyse systématique de la littérature (41) réalisée par l'*Oregon evidence-based Practice Center* sous contrat avec l'AHRQ, comportent un niveau de preuve et émanent d'un groupe de travail. 89 articles ont été analysés ainsi qu'une revue systématique britannique de 1998 sur le dépistage anténatal à partir d'une revue de la littérature 1996-09/2003 ayant identifié initialement 527 références.

Le guide de pratiques essentielles de l'OMS 2005 sur les infections sexuellement transmissibles et autres infections de l'appareil reproducteur (39) est destiné aux structures de santé à ressources limitées. Il n'est donc pas adapté à la situation française et n'a pas été retenu.

Ont également été analysées les recommandations portant uniquement sur les tests :

- les recommandations de la *British Association for Sexual Health and HIV* (38) sur les tests de dépistage et de diagnostic, version draft janvier 2006 destinées aux *genitourinary medicine clinics* britanniques. Le processus de production des recommandations, en théorie conforme aux critères de la grille AGREE, semble discutable en termes de multidisciplinarité (2-3 auteurs par question), validité du groupe de lecture (réalisé par Internet), exhaustivité de l'analyse

bibliographique (faible nombre de références analysées). Ces recommandations comportent un niveau de preuve ;

- les recommandations britanniques du PHLS *Syphilis Serology Working Group* de 2000 (131) fondées sur une revue de littérature non explicite et commentées et explicitées dans un article publié en 2000 par l'auteur des principales études britanniques sur les Elisa (132) ;
- la revue de littérature sur l'ensemble des tests diagnostiques du CDC publiée en 1995 (133) ;
- la revue de littérature du bulletin de l'OMS 2004 sur les outils diagnostiques de prévention et de prise en charge la syphilis maternelle et congénitale (134).

V.1.1. Mise en évidence directe du tréponème (microscope à fond noir, immunofluorescence et PCR) – Synthèse des recommandations existantes

L'examen direct au MFN ou l'examen en immunofluorescence directe (IF) sont préconisés par toutes les recommandations analysées, lorsqu'ils sont réalisables.

Ces examens sont réalisés à partir d'exsudats de lésions primaires (chancre) ou secondaires (lésions cutanées, génitales) ou d'une ponction de ganglion, ou de sécrétions nasales chez le nouveau-né.

Les avantages retenus sont :

- l'obtention d'un résultat rapide (sauf IF réalisée au laboratoire) ;
- une positivité parfois plus précoce que la sérologie ;
- un diagnostic de certitude pour les lésions génitales pénéennes.

Les inconvénients retenus sont :

- pour le MFN :
 - o la nécessité sur le lieu de consultation du matériel et d'un praticien formé (la sensibilité et la spécificité du test sont des opérateurs dépendants),
 - o une faible sensibilité, notamment en cas de prise d'antibiotiques ou d'antiseptiques ;
 - o une faible spécificité pour les lésions rectales, génitales non pénéennes et orales du fait de la présence de spirochètes commensaux sur ces muqueuses (il ne doit pas être utilisé pour les lésions orales selon les recommandations britanniques 2006 (38)). L'IF est donc utile dans ces cas pour éliminer les FP ;
- pour l'IF : un acheminement spécifique vers un laboratoire et une réponse différée.

L'utilisation de la PCR est retenue par les Britanniques, les Canadiens, les Finlandais et les recommandations européennes. Techniquement elle est réalisée sur écouvillon sec à partir de lésions. Pour les Britanniques elle est recommandée en cas de lésions buccales ou en cas de doute avec un spirochète commensal. La technique sera bientôt disponible en centre de référence en Grande-Bretagne, est déjà réalisable dans certains laboratoires au Canada et en Finlande. Elle est considérée comme en cours d'expérimentation sur sérum, LCR, placenta, sang de cordon pour le diagnostic de syphilis congénitale par l'USPSTF en 2004. La technique n'est pas disponible en routine en France. Elle n'a pas été évaluée en détail dans ce document car elle relève du diagnostic de sujets présentant des lésions et non du dépistage.

Tableau 27. Place de la mise en évidence directe du tréponème dans les recommandations internationales.

Recommandations	Tests	Avantages/inconvénients	Remarques
Société française de dermatologie, 2006 (4,5)	MFN	Permet un diagnostic immédiat de certitude sur ulcération primaire et lésion érosive secondaire Nécessite une grande expertise Nombreux faux négatifs (technique incorrecte, antiseptiques, antibiotiques)	
	IFD	Technique difficile et subjective	
	PCR	Pas de diagnostic immédiat	
	Culture sur testicule de lapin	En recherche uniquement	
	Coloration argentique sur biopsie	Remplacée aujourd'hui par l'immunohistochimie	
<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> 2006 (38)	MFN (niveau 4) PCR	Inconvénients MFN : moins fiable pour lésions rectales et génitales non pénéennes - ne doit pas être utilisé pour les lésions orales (interférences avec les spirochètes commensaux)	<u>MFN</u> Nécessite un praticien expérimenté. Les personnels des centres doivent être formés au MFN pour augmenter la sensibilité et la spécificité du test. Sur exsudat de lésions I ou II (chancre, lésions cutanées, condyloma lata) ou ponction de ganglion. À répéter au moins 3 j de suite en cas de résultat négatif (en l'absence d'antibiothérapie) (niveau 4) <u>PCR</u> Réalisée sur écouvillon sec. Recommandée pour les lésions buccales et là où la présence de spirochètes commensaux est probable (niveau 4). Non disponible pour l'instant mais devrait l'être rapidement au niveau du centre de référence. Le recours à la PCR dans certaines situations, rend donc nécessaire l'envoi d'échantillon à des laboratoires spécialisés ou de référence.

Tableau 27 (suite). Place de la mise en évidence directe du tréponème dans les recommandations internationales

Recommandations	Tests	Avantages/inconvénients	Remarques
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (avant-première) et 1998 (7) *	MFN ou IFD ou IFI ou PCR	- Avantage (MFN et IF) : résultats rapides, parfois positifs avant la sérologie, IF utile en cas de lésions buccales ou rectales où l'examen au MFN est inutile - Inconvénients (MFN et IF) : contraintes liées à l'analyse immédiate par une personne qualifiée, risques de FN en cas de prise d'antimicrobiens systémiques.	<u>MFN et IF</u> À partir de prélèvements de chancres ou de certaines lésions de Σ II (condylomes plats et plaques muqueuses (7)) ou de sécrétions nasales chez le nouveau-né atteint de rhinite Existence de faux positifs pour les lésions orales et rectales (tréponèmes non pathogènes) Conditions particulières d'acheminement du prélèvement (7). <u>PCR</u> Réalisable dans certains laboratoires dont le laboratoire national de microbiologie.
USPSTF (12,41,130)	2004 MFN IFD		<u>MFN et IFD</u> Sur exsudat de lésion ou tissu. Méthode diagnostiques de certitude pour la Σ I mais peu sensible et non disponible partout. <u>PCR</u> La PCR sur sérum, LCR, biopsie de placenta, sang de cordon est considérée comme en cours d'évaluation pour la syphilis de la grossesse et chez l'enfant.
<i>Guidelines</i> 2004 (10)	finlandais Méthodes de PCR déjà utilisées pour le dépistage		
CDC 2006 (6)	Diagnostic de certitude : MFN ou IFD		À partir d'exsudats ou de tissus
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	MFN IFD PCR		À partir de lésions ou de ganglions infectés La PCR est disponible, comme test de référence au laboratoire de référence de Bristol. IFI et PCR peuvent être utilisées pour les lésions orales ou autres où une contamination par des tréponèmes commensaux est possible.
Recommandations québécoises 2003 (2)	MFN, IFD, IFI		

Tableau 27 (fin). Place de la mise en évidence directe du tréponème dans les recommandations internationales

Recommandations	Tests	Avantages/inconvénients	Remarques
Recommandations australiennes 2002 (14)	Diagnostic repose sur : MFN IFD		À partir d'un exsudat issu d'un chancre primaire ou d'une lésion muqueuse secondaire MFN : résultat immédiat si le matériel est disponible IFD : résultat différé, réalisé au laboratoire.
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	MFN IFD PCR		À partir de lésions ou de ganglions infectés au cours de la Σ précoce. IFD pour les lésions orales ou autres quand une contamination par des tréponèmes commensaux est probable
CSHPF 2001 (3)	Le diagnostic peut être posé sur : - MFN - éventuellement, PCR		

* sont ajoutées les informations complémentaires de la version 1998 (7) non explicitées dans la version actuelle 2006

MFN : microscopie à fond noir – IF : immunofluorescence (IFD : directe, IFI : indirecte)

Σ : syphilis, I : primaire, II : secondaire, III : tertiaire, LP : latente précoce, LT : latente tardive, NS : neurosyphilis

Conclusion

L'examen direct au microscope à fond noir constitue le seul moyen diagnostique de certitude de la syphilis. En cas de lésions primaires, il permet un diagnostic précoce, avant que les sérologies ne se positivent. Enfin, il permet un diagnostic et donc un traitement immédiat. Il n'est cependant utilisable et performant que dans certaines situations cliniques restreintes *i.e.* principalement en cas de lésion pénienne (chancre ou lésions secondaires). De plus, il n'est pas réalisable partout car il nécessite le matériel adapté et le personnel compétent. Sa négativité n'élimine pas le diagnostic et des faux positifs sont possibles sur les autres muqueuses en raison de la présence de spirochètes commensaux. Il devrait selon les membres du groupe de travail pouvoir être pratiqué dans tout centre prenant régulièrement en charge des IST.

L'immunofluorescence directe est peu utilisée en France. La PCR est encore en cours de validation au Centre national de référence (CNR) de la syphilis.

Ces examens ne sont pas des examens de dépistage, mais des examens diagnostiques en cas de lésions cliniques visibles et pouvant être prélevées.

V.1.2. Sérologies – Synthèse des recommandations existantes

Deux types de tests sérologiques sont utilisés. Selon la spécificité des antigènes utilisés, on distingue : les tests tréponémiques (TT) et les tests non tréponémiques (TNT). Un test au moins de chaque type est nécessaire au diagnostic, les TT servant schématiquement à assurer le diagnostic de tréponématose et le TNT servant schématiquement à en affirmer le caractère actif. Les mêmes tests sont utilisés en dépistage et en diagnostic. La séquence de leur utilisation (l'un après l'autre dans un ordre ou dans l'autre ou concomitamment) ainsi que la nature précise des tests utilisés varient selon les stratégies recommandées dans les différents pays.

— *Caractéristiques communes*

Les tests sérologiques ont en commun des caractéristiques faisant de l'interprétation de la sérologie syphilitique un exercice parfois difficile pour le praticien confronté épisodiquement à la situation.

Sensibilité et spécificité

Des fausses positivités et des fausses négativités, dont certaines causes sont connues, sont toujours possibles. En particulier, aucune sérologie ne permet de distinguer une syphilis d'une tréponématose non vénérienne.

Cinétique

Les sérologies sont négatives en début de phase primaire (défaut de sensibilité liée au seuil de détection des anticorps). De plus, les TT et les TNT ne se positivent pas strictement en même temps, à quelques jours près (phase dite de séroconversion). L'ordre de positivation en phase primaire peut varier d'un individu à l'autre (TNT puis TT ou l'inverse).

Les tests non tréponémiques se négativent le plus souvent après traitement, voire spontanément avec le temps chez certains individus (syphilis latente tardive) alors que les tests tréponémiques restent le plus souvent positifs même en cas de traitement. Cette évolution peut également varier d'un individu à l'autre (ex. : persistance possible d'un TNT restant faiblement positif après traitement dit « serofast » ou d'un TNT se négativant spontanément en phase tardive en l'absence de traitement).

Cela conduit à des profils sérologiques multiples (double négatifs TT/TNT, doubles positifs TT/TNT, discordants TT+/TNT- et TT-/TNT+) en fonction des phases de la maladie, de l'existence

d'un traitement ou non et en fonction des individus, certains profils pouvant également être expliqués par l'existence de FP et de FN.

Variabilité

Inter-spécialités commerciales

Il existe un grand nombre de spécialités commerciales pour tous les types de tests et les performances peuvent varier d'une spécialité à une autre. Des critères de performances stringents publiés par des organismes indépendants sont disponibles pour très peu d'entre eux et ce d'autant que les tests évoluent techniquement avec le temps. Cette réalité rend compte des nuances à apporter aux conclusions exprimées par type de test.

Interkit

Le TPHA et à moindre niveau le VDRL peuvent donner des résultats différents d'un kit à un autre (avis du groupe de travail).

Intrakit

Pour le TPHA, d'un dosage à un autre avec les mêmes réactifs (avis du groupe de travail).

Co-infection à VIH

Le plus souvent les tests sont fiables et doivent être utilisés normalement. De rares cas de résultats atypiques ont été rapportés, principalement : titres très élevés d'anticorps, sérologies négatives ou se positivant tardivement. Des cas de FP sont également décrits. En cas de sérologie négative, le diagnostic repose alors sur le MFN, la biopsie avec immunohistochemie ou la PCR ainsi que sur la répétition des tests.

Conséquences pratiques

Une sérologie négative n'élimine pas le diagnostic de syphilis (phase de séroconversion). Une sérologie syphilitique discordante avec la clinique doit toujours conduire à vérifier l'absence d'erreur d'identité (notamment en cas de prise en charge anonyme) ou de technique (5). Plusieurs situations peuvent correspondre à un même profil sérologique, d'où la nécessaire confrontation aux données de l'interrogatoire et de l'examen clinique d'une part, et le caractère présomptif du diagnostic et probabiliste du traitement dans certains cas, d'autre part.

— *Revues de littérature sur la sensibilité et la spécificité des tests*

Le CDC propose des valeurs de sensibilité et de spécificité des tests (133). Les différentes populations décrites et les *gold standards* utilisés ne sont pas clairement définis. Les résultats sont résumés dans le *tableau 28*.

Tableau 28. Sensibilité et spécificité des TNT et des TT selon le CDC (133).

Test	% de sensibilité à différents stades de l'infection				% de spécificité
	Primaire	Secondaire	Latente	Tardive	
TNT					
VDRL	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR	86 (77-100)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
TT					
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96	97 (94-100)
TPHA	76 (69-90)	100	97 (97-100)	94	99 (98-100)

Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de variation

Les lignes directrices canadiennes 1998 (7) fournissent également des valeurs de Se et de Sp pour les différents tests, à partir d'une analyse non explicite de la littérature. Les résultats sont résumés dans le *tableau 29*.

Tableau 29. Sensibilité et spécificité du sérodiagnostic de la syphilis selon les lignes directrices canadiennes 1998 (7).

Test	Se				Sp
	I	II	LP	LT	
TNT :					
VDRL	78 (59-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR	86 (77-100)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
RST	82 (77-86)	100	95 (88-100)	-	97
TRUST	85 (77-86)	100	98 (95-100)	-	99 (98-99)
TT :					
MHA-TP	76 (64-90)	100	97 (94-100)	97 (94-100)	99 (98-100)
FTA-ABS	86 (70-100)	100	100	96	97 (94-100)

Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de variation

Une revue générale du bulletin de l'OMS propose les valeurs suivantes, à partir de l'analyse des *guidelines* existants (134) :

Tableau 30. Sensibilité et spécificité du sérodiagnostic de la syphilis selon les données OMS 2004 (134).

Test	Se	Sp
RPR	86-100 %	93-98 %
VDRL	78-100 %	98 %
TDR	84-98 %	94-98 %
EIA	82-100 %	97-100 %
TPHA/TPPA	85-100 %	98-100 %
FTA-ABS	70-100 %	94-100 %

— *Les tests non tréponémiques*

Il s'agit du *rapid plasma reagin* (RPR), et du *venereal disease research laboratory* (VDRL).

Spécificité

De nombreuses causes de FP sont décrites. Certaines correspondent à des réactions croisées transitoires ; d'autre à des réactions croisées durables. L'existence de causes inconnues de FP doit, de plus, toujours être gardée à l'esprit.

Faux positifs transitoires

Les réactions FP transitoires disparaissent en 6 mois et ont été décrites avec la grossesse, des infections virales (hépatites, mononucléose infectieuse, pneumopathies virales, varicelle, rougeole), parasitaires (paludisme) ou bactériennes (tuberculose, rickettsioses, endocardites, infections à mycoplasme et pneumocoque), des vaccinations, des infarctus récents. S'y associent les erreurs de laboratoire (133).

Faux positifs permanents

Les causes décrites de réactions FP persistantes sont : les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, dysglobulinémies), la toxicomanie IV, l'âge, la lèpre, le cancer, les hépatopathies chroniques (133). De ce fait, ils sont considérés comme peu spécifiques pendant la grossesse, chez le sujet âgé et en cas d'antécédents médicaux susceptibles d'interférer avec les résultats.

Valeurs

Les valeurs de spécificité retenues par le CDC et les lignes directrices canadiennes sont indiquées dans les *tableaux 28* et *29*. Une valeur de 98 % est retenue pour le RPR et le VDRL.

Les valeurs de spécificité indiquées dans les autres recommandations sont :

- 85-99 % pour le RPR/VDRL, pouvant être réduite chez les patients ayant des antécédents correspondant aux causes de FP ;
- 75-85 % chez des personnes ayant des antécédents, proche de 100 % en l'absence d'antécédents.

Sensibilité

Seuil de détection

La sensibilité dépend du titre d'anticorps aux différents stades de la maladie (existence de FN lorsque le titre n'est pas détectable). À cet égard, les TNT se positivent après le chancre, parfois même de façon retardée au stade secondaire (phénomène décrit notamment chez le VIH, mais de façon très rare).

Effet de zone

De plus, un effet de zone est possible en cas de titre très élevé, si la sérologie est réalisée avec du sérum non dilué. Ce cas peut se rencontrer pour des syphilis secondaires et latentes précoces avec titre élevé d'anticorps. Selon le document du CDC de 1995 sur le diagnostic de la syphilis, il concernerait 1 à 2 % des syphilis secondaires (133).

Valeurs

Les valeurs de sensibilité retenues par le CDC et les lignes directrices canadiennes sont indiquées dans les *tableaux 28* et *29*. Elles dépendent de la phase de la maladie du fait de la cinétique de production des anticorps au cours de la maladie et après traitement (cf. paragraphe cinétique ci-dessous).

Les valeurs de sensibilité rapportées dans les autres recommandations sont :

- au pire 60 % pour les syphilis primaires et 75 % pour les syphilis latentes tardives ;
- 70 % globalement, syphilis I : 62-76 %, syphilis II : proche de 100 % ;

Cinétique

Les titres des TNT sont corrélés à l'activité de la maladie avec diminution puis négativation habituelle après traitement efficace. Cette évolution classique n'est cependant pas systématique (le TNT reste parfois positif à un titre faible). Les TNT permettent donc le suivi du traitement et la détection de réinfections. L'utilisation du même test est nécessaire pour ce suivi car les titres ne sont pas comparables d'un test à l'autre. En dépistage, les TNT ne repèrent donc pas les syphilis traitées.

L'évolution spontanée, en l'absence de traitement, fait intervenir une positivation en cours de phase primaire (souvent 3-4 s à 6 s après l'infection, 1 à 4 s après le début du chancre selon les recommandations analysées), une augmentation des titres en phase primaire et secondaire, voire en début de phase latente, puis une diminution spontanée, pouvant aboutir à une négativation spontanée, contestée par certains membres du groupe de travail, à long terme.

Cette évolution est traduite par les valeurs de sensibilité fournies par le CDC et les lignes canadiennes à chaque phase de la maladie (133). Il ressort qu'en phase primaire les TNT sont peu sensibles, du fait de la période de séroconversion. En phase secondaire et latente la sensibilité est élevée du fait du titre élevé d'anticorps (exposant cependant à l'effet de zone). La sensibilité diminue en phase latente tardive du fait de la baisse du titre d'anticorps.

Variabilité

Les TNT posent des problèmes liés à la lecture subjective des résultats.

Deux études illustrent ces difficultés :

Dans le cadre du contrôle national de qualité réalisé par l'Afssaps on note de façon récurrente une proportion non négligeable de faux positifs en VDRL/RPR lorsque l'échantillon est "VDRL/RPR négatif /TPHA positif ». Le % de dépistages rendus à tort VDRL/RPR positif varie en fonction du titre en TPHA du sérum et va de 7 % pour un sérum de titre faible en TPHA (80 - 160) à 15 % pour un titre fort (640-1 280). Il ne s'agit pas d'un défaut de spécificité d'un ou plusieurs réactifs mais plutôt d'une hésitation des laboratoires participants à rendre un VDRL négatif lorsque le TPHA est positif.

Une étude rapporte un consensus de 74 % des résultats de la lecture d'un test RPR faite par 3 techniciens sur 134 sérums négatifs, faiblement positifs et positifs (135).

— Les tests tréponémiques classiques

Il s'agit du *Fluorescent Treponemal Antibody absorption* (FTA-ABS et FTA-ABS IgM), du *T. Pallidum Hemagglutination* (TPHA), pour les Américains *MicroHemagglutination Assay for antibodies to T. Pallidum* (MHA-TP), et du *T. Pallidum Particle Agglutination* (TPPA).

Spécificité

Les causes de FP sont moins nombreuses que pour les TNT.

Faux positifs transitoires

Il s'agit du cas le plus fréquent. Les causes sont souvent inconnues. Ont été décrites les causes suivantes : mononucléose infectieuse, paludisme, maladie de Lyme, grossesse.

Faux positifs persistants

Des FP persistants ont cependant été décrits en association avec des maladies auto-immunes et la prise de médicaments (133). Sont également décrites les causes suivantes : herpès génital, lèpre, VIH, toxicomanie IV.

Valeurs

Les valeurs de spécificité retenues par le CDC et les lignes directrices canadiennes sont indiquées dans les *tableaux 28* et *29*. Une valeur de 99 % est retenue pour le TPHA et de 97 % pour le FTA-ABS.

Les valeurs de spécificité indiquées dans les autres recommandations sont :

- quasiment 100 % pour le TPHA ;
- 96 % pour le FTA.

Sensibilité

Seuil de détection

La sensibilité dépend du titre d'anticorps aux différents stades de la maladie (existence de FN lorsque le titre n'est pas détectable). À cet égard, les TT se positivent également après le chancre avant ou après le TNT selon les cas.

Valeurs

Les valeurs de sensibilité retenues par le CDC et les lignes directrices canadiennes sont indiquées dans les *tableaux 28* et *29*. Elles dépendent de la phase de la maladie du fait de la cinétique de production des anticorps au cours de la maladie et après traitement.

Cinétique

Les TT restent le plus souvent positifs après traitement même si 15-25 % des patients traités en phase primaire deviennent cependant séronégatifs au bout de 2-3 ans. Leur titre est mal corrélé à l'activité de la maladie. Ils sont donc inutiles pour le suivi du traitement. En dépistage, les TT détectent donc les syphilis déjà traitées.

Ils se positivent en cours de phase primaire et leur titre augmente en phase primaire et secondaire, voire en début de phase latente pour atteindre un plateau.

Cette évolution est traduite par les valeurs de sensibilité fournies par le CDC et les lignes canadiennes à chaque phase de la maladie (133). Il ressort qu'en phase primaire les TT sont peu sensibles, du fait de la période de séroconversion. En phase secondaire et latente ils deviennent très sensibles et le restent au cours de l'évolution.

Variabilité

Le TPPA utilise des particules de gélatine comme support de l'antigène à la place de globules rouges (aviaires ou de mouton) utilisés dans le TPHA. Cela confère possiblement une meilleure reproductibilité de la qualité des lots.

La lecture du FTA-ABS est opérateur-dépendante comme celle du TPHA et du TPPA.

Différences entre les tests

Le FTA est décrit comme le plus précoce (et donc le plus sensible en phase primaire) mais il est moins spécifique selon les recommandations européennes qui rappellent que les FP sont plus fréquents avec le FTA-ABS qu'avec le TPHA/MHA-TP. Cependant, en théorie, les réactions croisées en cas de borréliose (maladie de Lyme) peuvent être évitées avec ce test par l'absorption préalable des sérums avec une suspension de spirochètes de Reiter.

Selon le PHLS *Serology Syphilis Working Group*, le FTA-ABS est généralement considéré comme le *gold standard* alors qu'il présente en fait de nombreuses limites :

- lecture très subjective et procédure non standardisée ;
- moindre sensibilité que le TPHA, sauf à la 3^e et 4^e semaine d'infection ;
- moindre spécificité que le TPHA.

Selon les dernières recommandations britanniques et celles de Young (132) le TPPA est un test au moins aussi performant que le TPHA, certaines données suggérant une sensibilité légèrement plus élevée en phase primaire. Enfin, il ne présente pas l'inconvénient de réactions hétérophiles (0,2/1 000 au laboratoire départemental de Seine-Saint-Denis) rendant le résultat du TPHA ininterprétable (136-138).

— Nouveaux tests tréponémiques

Il s'agit d'une part, des tests EIA regroupant les tests Elisa et les tests de diagnostic rapide (TDR), et d'autre part, du *western-blot*.

Historique et taux d'utilisation

Ces tests sont apparus en France depuis quelques années. Ils sont reconnus par la nomenclature des actes de biologie médicale depuis octobre 2005 (139).

Lors du dernier contrôle national de qualité (140) de juin 2006, 16,7 % des laboratoires participants (soit 441/2 637) utilisaient une méthode EIA : Elisa (50/441) ou rapide (391/441). L'utilisation de test EIA est en augmentation de 4,6 % par rapport au CNQ d'avril 2004 (141) [12,1 % des laboratoires utilisant soit un Elisa (7/329) soit une technique rapide (322/329)].

En Grande-Bretagne, 56 % des 232 laboratoires ayant participé au contrôle de qualité de 2000 pratiquaient les tests Elisa (132).

Principe

Les techniques Elisa et les tests rapides sont multiples quant à leur support et principe : Elisa sur plaque en une ou deux étapes, Elisa par compétition, test rapide immuno-chromatographique sur membrane en bandelette ou sous forme de savonnette, test rapide par immuno-analyse sur gel. La nature des antigènes est également variable : recombinants ou lysat de *T. pallidum*. Ces nouveaux tests sont encore régulièrement modifiés par les industriels pour augmenter leurs performances.

Caractéristiques

Comme les TT classiques, ils restent le plus souvent positifs après traitement et sont donc inutiles pour le suivi du traitement et détectent donc, en dépistage, les syphilis traitées et guéries.

Elisa

En 1995, en se fondant sur 11 études publiées, la revue de littérature du CDC (133) concluait à l'existence de données suggérant que les Elisa IgG ou mixtes IgG et IgM avaient des sensibilités et des spécificités similaires à celles des autres tests tréponémiques ; elle indiquait que des études complémentaires restaient nécessaires. Les inconvénients relevés étaient le coût du test lorsqu'il

était réalisé sur un faible nombre de prélèvements ; les avantages relevés étaient la capacité à traiter un grand nombre de sérums et la lecture automatique permettant de s'affranchir de la subjectivité des tests classiques (TPHA, FTA).

En 2000, les recommandations du PHLS, *Serology Syphilis Working Group*, en se fondant sur 2 études britanniques analysées plus bas (142,143), concluaient que l'Elisa IgG fournissait des résultats comparables à la combinaison TPHA/VDRL en dépistage. Ils retenaient également une étude suggérant que l'Elisa mixte IgG et IgM était le test de plus sensible tout en restant très spécifique, et qu'il était donc utilisable en dépistage. Les avantages retenus en faveur de l'Elisa étaient : une lecture objective des résultats, une automatisation du test et une automatisation de la transmission des résultats diminuant le risque d'erreur. La variabilité de performance entre les différents kits d'Elisa était également rappelée.

En 2004, une revue de littérature du bulletin de l'OMS (134), en se fondant sur 7 études publiées jusqu'en 2000, concluait que les Elisa IgG et IgM utilisant des antigènes tréponémiques recombinants avaient une sensibilité équivalente aux TNT et une spécificité équivalente au TPPA et au FTA-ABS. L'intérêt de l'automatisation pour la gestion de prélèvements nombreux était également souligné. La revue concluait également à la plus grande sensibilité des Elisa IgM sur le FTA-ABS 19S IgM et à leur intérêt dans le diagnostic de syphilis congénitale.

Selon le UK *national guideline* 2002 pour la syphilis précoce, les IgM sont détectables en Elisa à la fin de la 2^e semaine d'infection, les IgG à la 4-5^e semaine.

TDR

La revue de l'OMS (134) 2004 indiquait l'existence de nombreux TDR sur le marché, pouvant être utilisés sur sérum, plasma ou sang complet, sous forme de bandelettes ou de savonnettes à révélation colorimétrique ou sous forme de spot. L'intérêt majeur souligné était leur utilisation possible en consultation et sans formation particulière. Trois études citées fournissaient des données préliminaires suggérant, pour certains de ces tests des performances comparables aux tests de laboratoire. Leur intérêt n'était retenu que pour les pays pour lesquels l'accès aux laboratoires de biologie est limité.

Western-blot

La revue du CDC 1995 (133) indiquait l'existence de données préliminaires suggérant une sensibilité et une spécificité au moins aussi bonne que celle du FTA-ABS.

La revue de l'OMS 2004 (134) rapportait 2 études indiquant une plus grande sensibilité du WB par rapport au FTA-ABS mais moins bonne que celle du TPHA (ces études sont analysées plus bas). Elle retenait le WB, malgré son prix élevé, comme test de confirmation du fait de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité.

Tableau 31. Avantages et inconvénients des tests sérologiques dans les recommandations.

Recommandations	TNT		TT	
	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> 2006 (38)				EIA : les tests sont nombreux et peu ont été correctement évalués. Le test utilisé doit donc être préalablement validé.
<i>Guidelines</i> finlandais 2004 (10)		Les résultats quantitatifs ne peuvent pas être comparés d'un test à l'autre (les titres en RPR étant généralement supérieurs)	Le TPHA est utile pour suivre la réponse au traitement. (erreur probable dans le <i>guideline</i> car peu s'applique aux TNT)	
Recommandations australiennes 2004 (15)			Peuvent être négatifs en début de maladie. FP possibles. Permettent un diagnostic présomptif.	
Recommandations australiennes 2002 (14)	Le RPR est le test le plus utilisé pour évaluer l'activité de la maladie et suivre la réponse au traitement.			
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	Les tests sérologiques ne peuvent pas faire le diagnostic différentiel avec une tréponématose endémique comme le pian.			
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	Des FP (TT et TNT) sont observés avec les tréponématoses endémiques (pian, pinta) et les borrélioses, toutes deux dues à un spirochète. Les tréponématoses endémiques ne peuvent pas être distinguées sérologiquement de la Σ . Les FP liés à <i>B. burgdorferi</i> peuvent être habituellement évités par la préincubation en routine avec <i>T. phagedenis</i> . Des FP surviennent cependant souvent avec le FTA-Abs. Le développement de tests plus spécifiques paraît maintenant possible avec le séquençage du génome de <i>T. pallidum</i> .			
CSHPF 2001 (3)		VDRL pas fiable chez la femme enceinte		

Tableau 31 (suite). Avantages et inconvénients des tests sérologiques dans les recommandations.

Recommandations	TNT Avantages	TT Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Lignes directrices canadiennes 1998 (7)	<ul style="list-style-type: none"> - rapides et simples - VDRL faisable dans le LCR - indicateurs de réinfections - quantifie la réactivité - permettent suivi du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - se positivent après l'apparition du chancre - FP fréquents (réactivité croisée) - FN jusqu'à 40 % des Σ I et 25 % des ΣLT non traitées. 	<ul style="list-style-type: none"> - confirmations des résultats du TNT - FTA-ABS très sensible, et le plus précoce 	<ul style="list-style-type: none"> - réaction croisée avec les tréponématoses non vénériennes - inutile dans le LCR - inutile pour le suivi du traitement.

Tableau 32. Caractéristiques des TNT dans les recommandations.

Recommandations	Causes FP et FN	Cinétique	Se	Sp
USPSTF 2004 (12,41,130)	FP : connectivite, grossesse, toxicomanie IV, cancer avancé, tuberculose, paludisme, viroses et rickettsioses.	Diminution ou négativation habituelle après traitement efficace, mais pas systématique	Elle dépend du taux d'Ac au stade de la maladie. RPR/VDRL : 78-86 % pour diagnostic de Σ I, 100 % pour Σ II, 95-98 % pour Σ L	RPR/VDRL : 85-99 %, peut être réduite chez les patients ayant des atcd (cf.causes de FP)
Guidelines finlandais 2004 (10)	Grossesse Connectivites Infections	Se positive 3-4 s après l'infection. Titres souvent corrélés avec l'activité de la maladie.		
OMS 2003 (13)		À la phase précoce de la maladie, les TNT comme le VDRL ou le RPR peuvent être négatifs et ne doivent pas être interprétés comme une absence de syphilis		
CDC 2006 (6)		- titres des TNT souvent corrélés avec l'activité de la maladie - les TNT se négativent généralement après traitement mais peuvent durablement, voire définitivement, rester positifs à titre faible chez certains patients.		
Recommandations australiennes 2002 (14)		(RPR, VDRL) sont habituellement positifs 6 s après l'infection. Même en l'absence de traitement le titre diminue au cours des années.	Un RPR négatif à 3 mois exclue le diagnostic de syphilis	

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 32 (suite). Caractéristiques des TNT dans les recommandations.

Recommandations	Causes FP et FN	Cinétique	Se	Sp
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	FN : effet de zone possible en cas d'utilisation de sérum non dilués (Σ II et LP).			Effet de zone possible. Réponse sérologique retardée possible en cas d'infection secondaire mais rare même chez le sujet VIH+
Recommandations québécoises 2003 (2)		Se positivent 1 à 4 s après le chancre, 6 s après l'exposition Baisse régulière sous traitement allant jusqu'à la négativation ou la stabilisation à un titre faible.		
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	FN : effet de zone possible en cas de sérum non dilué (Σ II) FP : - aigus (< 6 m) : grossesse (pour le FTA-ABS), post-vaccination, IDM récent, nombreuses maladies infectieuses fébriles. - chroniques (> 6 m) : toxicomanie IV, maladies auto-immunes, lèpre, hépatopathie chronique, âge avancé.			Effet de zone possible Réponse négative transitoire occasionnellement rapportée en cas de S II et chez patients VIH+.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 32 (suite). Caractéristiques des TNT dans les recommandations.

Recommandations	Causes FP et FN	Cinétique	Se	Sp
Lignes directrices canadiennes 1998 (7)	<p>FP :</p> <ul style="list-style-type: none"> -infections (endocardite bactérienne, chancre mou, varicelle, MNI, lèpre, lymphogranulome vénérien, paludisme, rougeole, mycoplasma pneumoniae, pneumonie à pneumocoque, rickettsiose, tuberculose, hépatite virale, autres tréponématoses - Autres : cancers avancés, âge avancé, hépathopathie chronique, connectivites, drogues IV, myélome, grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - se positivent en 1 à 4 s après le chancre. - titres généralement corrélés à l'activité de la maladie - peuvent se négativer ou rester constamment bas après le traitement 		
USPSTF 1996 (11)	Vascularite, toxicomanie IV, cancer avancé, grossesse, infections (paludisme, tuberculose, rickettsioses et viroses), erreur de laboratoire	Les résultats des TNT diminuent ou se négativent après traitement	<p>Elle varie en fonction du titre des anticorps au moment du dosage.</p> <p>Pour les Σ non traitées la Se globale est de 70 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Σ I: 62-76 % (FN lorsque le titre n'est pas encore détectable) - Σ II : proche de 100 % - Σ tardive : négativation dans 25 % des cas 	<p>Possibilité de FP transitoires ou permanents.</p> <p>75-85 % chez des personnes ayant des antécédents, proche de 100 % en l'absence d'antécédents.</p>

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 33. Caractéristiques des TT dans les recommandations.

Recommandations	Causes de FP	Cinétique	Se	Sp
USPSTF 2004 (12)		Restent souvent positifs après traitement.	FTA-ABS : 84 % pour le diagnostic de Σ I, presque 100 % pour les autres stades	96 %
<i>Guidelines</i> finlandais 2004 (10)		Se positivent légèrement après le test cardiolipidique.		Le TPHA est spécifique à quasiment 100 % Le FTA-ABS est un test spécifique
CDC 2006 (6)		Restent le plus souvent positifs, à vie, après traitement mais 15-25 % des patients traités en phase primaire deviennent cependant séronégatifs au bout de 2-3 ans. Titres mal corrélés à l'activité de la maladie et ne doivent pas être utilisés pour suivre la réponse au traitement.		
Recommandations australiennes 2002 (14)		(TPHA, FTA-ABS) restent, dans la plupart des cas, positifs toute la vie même en cas de traitement.		
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)		EIA : IgM détectables à la fin de la 2 ^e s d'infection, IgG à la 4-5 ^e s.		Tous les TT sont presque invariablement positifs en phase II et LP
Recommandations québécoises 2003 (2)		Se positivent avant les TNT. Restent positifs après traitement dans la plupart des cas.		

Tableau 33 (suite). Caractéristiques des TT dans les recommandations.

Recommandations	Causes de FP	Cinétique	Se	Sp
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	Maladies auto-immunes, VIH, grossesse,			FP « occasionnels », plus avec FTA-ABS qu'avec TPHA/MHA-TP Peuvent être exclus avec le WB-IgG
Lignes directrices canadiennes 1998 (7)	-infections : autres tréponématoses, herpès génital, MNI, lèpre, maladie de Lyme, paludisme - autres : lupus, thyroïdite	- se positivent habituellement avant le RPR. FTA-ABS est le plus précoce - restent souvent positifs toute la vie malgré le traitement sauf 15-20 % des cas correspondant à des traitements en phase primaire		Cf. <i>tableau 29</i> FTA-ABS très sensible
USPSTF 1996 (11)			FTA-ABS : Se de 84 % pour la syphilis primaire, presque 100 % pour les autres stades	FTA-Abs : Sp de 96 %

Tableau 34. Tests à réaliser dans le LCR selon les recommandations internationales.

Recommandations	Tests	Remarques
CDC 2006 (6)	Tests sérologiques (notamment le VDRL et le FTA-ABS), biochimiques et cytologiques	Le diagnostic de neurosyphilis repose sur la confrontation des tests aux données de l'examen cliniques.
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis tardive (17)	Cytologie Biochimie Sérologie : . VDRL/RPR . pour certains experts FTA-ABS plus sensible mais moins spécifique. . Pour certains TPPA/TPHA pour exclure le diagnostic en cas de négativité	Importance de l'absence de contamination sanguine.
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	TPHA/MHA-TP/TPPA qualitatif FTA-ABS qualitatif VDRL quantitatif Biochimie Cytologie TPHA/MHA-TP quantitatif, mesure des IgG et des IgM (comparaison aux taux sériques) peuvent également être dosés.	
Recommandations québécoises 2003 (2)	Numération cellulaire, dosage des protéines et VDRL	

Tableau 35. Recommandations concernant les autres IST dans les recommandations internationales.

Recommandations	Examens à pratiquer
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (avant-première) et 1998 (7)	<ul style="list-style-type: none"> - Faire une sérologie VIH si la sérologie syphilis est positive car cela influence le traitement et le suivi de la syphilis - Dépister d'autres IST, notamment <i>Chlamydiae</i> et gonocoque. - Faire une recherche d'herpès, de chancre mou ou de lymphogranulome vénérien devant un ulcère génital, en fonction du contexte.
OMS 2003 (13)	Encourager tous les patients porteurs d'une syphilis (y compris les mères en cas de syphilis congénitale) à réaliser une sérologie VIH, du fait de la fréquence de la co-infection et des conséquences en termes de prise en charge.
CDC 2006 (6)	Sérologie VIH systématique (avec nouveau test à 3 mois en cas de négativité, dans les zones géographiques à forte prévalence du VIH) <i>a fortiori</i> , faire une sérologie VIH en cas de neurosyphilis.
Recommandations australiennes 2004 (15)	Proposer la sérologie VIH à tout patient atteint de syphilis
Recommandations australiennes 2002 (14)	Les patients doivent être encouragés à réaliser une sérologie VIH.
UK <i>national guidelines</i> 2002 (16,17)	Tous les patients atteints de Σ devraient avoir un dépistage des autres IST incluant la sérologie VIH
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	Quel que soit le stade, proposer une sérologie VIH car le statut VIH peut modifier la prise en charge diagnostique, le suivi et plus rarement le traitement.

Tableau 36. Cas particulier des patients VIH+ dans les recommandations internationales.

Recommandations	Remarques
CDC 2006 (6)	Les résultats des tests peuvent être atypiques. Les anomalies le plus fréquemment rapportées concernent des titres inhabituellement hauts mais des faux négatifs ou des positivations différées des tests ont également été décrits. Cependant, le plus souvent les tests sérologiques sont performants et fiables pour le diagnostic et le suivi des traitements et doivent être utilisés normalement pour la plupart des spécialistes. En cas de discordance clinico-biologique, la biopsie d'une lésion avec examen direct au MFN ou en IFD est utile.
USPSTF 1996 (11)	Le plus souvent la co-infection à VIH ne modifie pas la sensibilité des tests même si des cas sporadiques d'absence de réponse ou de réponse retardée aux TNT ont été rapportés. En revanche, des études montrent que la spécificité des TNT peut être diminuée. La persistance de titres élevés de TNT après traitement ainsi que la négativation de TT ont également été rapportées, rendant respectivement le suivi du traitement et le diagnostic rétrospectif de syphilis ancienne plus difficiles.
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	Les tests sont le plus souvent fiables même si des FN et des réactions retardées ont été décrits.
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	Les tests sérologiques sont le plus souvent fiables pour le diagnostic et le suivi. Des FN, des FP et des réponses retardées ont été rapportés. En cas de suspicion clinique et de tests répétés négatifs, il est conseillé de réaliser d'autres tests : MFN sur exsudat de lésions primaires ou biopsie d'une lésion suspecte (examen anatomopathologique, IF, PCR).

Tableau 37. Diagnostic de la syphilis congénitale dans les recommandations.

Recommandations	Examens à pratiquer
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (avant-première) et 1998 (7)	TT et TNT sur le sang veineux de la mère et du bébé (hors sang ombilical). Prélèvement de placenta, d'écoulement nasal ou de lésions cutanées pour examen direct, PL et radiographie des os longs.
CDC 2006 (6)	Chez tout enfant né de mère ayant un TNT ou un TT +, réaliser un TNT sur le sérum de l'enfant et non sur sang de cordon du fait du risque de faux positif par contamination par le sang maternel. Le diagnostic est difficile du fait du passage transplacentaire des IgG maternelles. De ce fait le diagnostic et la décision de traiter reposent sur un faisceau d'arguments : syphilis chez la mère, nature du traitement chez la mère, signes cliniques, biologiques et/ou radiologiques chez l'enfant, comparaison du titre de TNT chez la mère et chez l'enfant les 2 tests devant être identiques et pratiqués au mieux dans le même laboratoire. Aucun test recherchant des IgM disponible dans le commerce ne peut être recommandé. La réalisation d'un TT n'est pas nécessaire. Un examen anatomopathologique du placenta et du cordon en IFD avec des anticorps anti-tréponémiques est suggéré. Un examen direct au microscope à fond noir et en IFD de lésions ou liquides corporels tel un écoulement nasal devrait également être réalisé.
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	Tests à pratiquer sur le sang de l'enfant et non sur sang de cordon. Les tests IgG peuvent être positifs par transfert passif des IgG maternelles jusqu'à 6 m. La positivité de l'EIA IgM est en faveur d'une Σ congénitale. Toujours répéter les tests pour confirmation des résultats. Un test IgM négatif doit être répété à 4, 8 et 12 s car la réponse peut être retardée. Le VDRL/RPR quantitatif peut être utile au diagnostic s'il est plus de 4 fois supérieur à celui de la mère. Les tests peuvent être négatifs chez l'enfant en cas d'infection tardive, et doivent être répétés. MFN à partir de lésions ou de liquides corporels. NFS, BH, iono. PL (cytologie, biochimie, VDRL), radio des os longs, examen ophtalmologique. Tester les frères et sœurs.
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	Diagnostic de certitude : MFN, IF, PCR ou immunohistochimie sur biopsie (ex. : cutanée, de nombril, de placenta, de matériel d'autopsie). Diagnostic présomptif : enfant mort-né avec sérologie positive ou enfant présentant une sérologie positive et une des caractéristiques suivantes : signes cliniques, anomalies radio des os longs, VDRL + dans le LCR, TPHA/MHA-TP ou TNT > 4 fois celui de la mère à la naissance, augmentation de 4 fois du titre de TNT en 3 mois après la naissance, IgM (en 19S-IgM-FTA, EIA-IgM ou WB-IgM) dans le sérum de l'enfant, syphilis documentée et insuffisamment chez la mère, age > 12 m. Les tests peuvent être négatifs chez les enfants infectés tardivement au cours de la grossesse et doivent être répétés. Tests à réaliser partir de sang de l'enfant (et non pas sang de cordon) : VDRL, TPHA/MHA-TP quantitatif, IgM (FTA et/ou WB ou EIA), NFS, BH, iono, albumine, IgG, IgM, PL : cyto, albumine, IgG, IgM, TPHA, VDRL, radio des os longs, examen ophtalmologique.

— *Autres considérations diagnostiques recueillies dans les recommandations internationales*

Interprétation de la sérologie : place de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires

Selon les UK *national guidelines* 2002 (16,17), les éléments cliniques à confronter à la sérologie sont :

- l'origine géographique pour éliminer un pian (Caraïbes), un bejel ou une pinta (Amérique centrale) ;
- l'histoire sexuelle ;
- l'examen clinique (signes cutanéomuqueux, adénopathies, auscultation cardiaque, pupilles, examen neurologique), signes de syphilis congénitale, signes de pian ;
- les antécédents de lésions de syphilis, les sérologies déjà réalisées, les traitements reçus (injection de pénicilline), les antécédents obstétricaux (avortements spontanés), les dons du sang, les consultations pour IST ;
- l'examen ophtalmologique et la radio pulmonaire ;
- les résultats de la PL si elle est indiquée.

Syphilis et tréponématose endémique

Selon les recommandations européennes 2001 (18), une personne ayant une sérologie positive et venant d'un pays touché par une tréponématose endémique doit être explorée et traitée comme ayant une syphilis à titre de précaution, en l'absence de traitement antérieur adapté à la syphilis.

— *Interprétation d'une sérologie syphilitique*

Cette question dépasse le cadre du présent rapport. Ne seront donc abordées que certaines situations dans le but d'illustrer la multiplicité des situations, le rôle de l'interrogatoire et de l'examen clinique, l'intérêt du contrôle ultérieur de la sérologie et le caractère parfois probabiliste du diagnostic.

Dans la stratégie française actuelle de dépistage à l'aide du TPHA et du VDRL :

- une sérologie double négative peut correspondre à une absence de syphilis mais également à une syphilis débutante ;
- une sérologie double positive peut correspondre à une syphilis active mais également à une syphilis traitée ayant gardé un TNT+ ou à une tréponématose endémique ;
- une sérologie discordante VDRL+/TPHA- peut correspondre à une syphilis débutante en cours de séroconversion ou à un faux positif du VDRL ;
- une sérologie discordante TPHA+/VDRL- peut correspondre à une syphilis débutante, à une cicatrice sérologique d'une syphilis traitée ou à une syphilis latente tardive, à un faux positif du TPHA ou à une tréponématose endémique.

Cet algorithme ne tient pas compte des causes techniques ou inconnues (intrinsèques au test) de FN des tests pouvant également générer des sérologies discordantes (voire en théorie, double négative).

Le contexte, la réalisation d'un deuxième test tréponémique de confirmation et le contrôle sérologique à 2-4 semaines sont des outils permettant d'affiner le diagnostic. Un traitement probabiliste est toujours possible en cas de doute si la balance bénéfice-risque est considérée comme favorable.

Les situations générées sont un peu différentes dans les stratégies sérologiques faisant intervenir systématiquement un deuxième TT de confirmation ayant pour but d'identifier les FP du premier TT. L'interprétation des profils sérologiques générés par la stratégie britannique de dépistage à l'aide d'un TT (Elisa ou TPPA) et de confirmation par un deuxième TT différent du premier et par un TNT quantitatif, et enfin par un troisième TT (WB) en cas de discordance entre les deux premiers, est fournie par Young dans ses recommandations de 2000 (132) :

- TT1+, TT2+, TNT+ : syphilis active ou tréponématose non vénérienne (la recherche d'IgM en ELISA peut alors être demandée) sont les plus probables
- TT1+, TT2+, TNT- : syphilis traitée ou latente tardive sont les plus probables, une syphilis débutante est possible
- TT1+, TT2- :
 - TT3 -, TNT- : FP
 - TT3+, TNT- : syphilis traitée, syphilis latente tardive, syphilis primaire (intérêt des IgM recherchées en Elisa)
 - TT3-, TNT+ : FP ou syphilis précoce.

L'interprétation des profils générés par la stratégie américaine n'est pas explicitée. En particulier, dans l'hypothèse où le dépistage est réalisé avec un test Elisa et que ce dernier est discordant avec le TNT mais pas avec le deuxième TT de confirmation, le CDC conseille l'avis d'un spécialiste.

— *Stratégies sérologiques*

À partir de ces données, les stratégies recommandées sont extrêmement variables et peuvent être classées en 3 catégories.

Dépistage à l'aide d'un test tréponémique seul

Les recommandations britanniques et européennes conseillent un dépistage à l'aide d'un test tréponémique unique (EIA mixte de préférence ou TPPA préférentiellement au TPHA), une confirmation en cas de résultat positif avec un test tréponémique différent du premier (TPPA ou EIA) et la réalisation d'un *western-blot* ou d'un FTA-ABS en cas de discordance. Le TNT est réalisé à titre préthérapeutique pour décider de traiter et suivre le titre des anticorps.

Le CDC, sans recommander cette stratégie de dépistage, indique qu'aux Etats-Unis, certains laboratoires utilisent les EIA en dépistage. Il recommande alors à ces laboratoires de contrôler les EIA positifs en réalisant un TNT quantitatif (RPR). Pour le CDC, les cas discordants (EIA+/RPR-) doivent être explorés en réalisant un second TT (TPPA par exemple) et en recourant à un avis spécialisé en cas de positivité de ce dernier.

Ces stratégies de confirmation sont sous-tendues par le risque de FP du premier TT réalisé seul, en population à basse prévalence, le second test permettant de rendre la procédure plus spécifique (cf. paragraphe suivant). Pour les Britanniques, les TT sont utilisés séquentiellement pour affirmer le diagnostic de syphilis et le TNT pour préciser le stade, prendre la décision de traiter et permettre le suivi sérologique. La procédure du CDC mélange plus précocement ces deux étapes en préconisant un TNT quantitatif en confirmation de l'EIA de dépistage. Le second TT est alors réservé aux cas discordants.

Dans ses recommandations publiées en 2000, Young (132) justifie la stricte nécessité de confirmer un premier TT de dépistage positif par le risque de FP, malgré la bonne spécificité des TT, du fait de la faible prévalence de la maladie. Avec une hypothèse de spécificité des EIA de 99,5 % et de prévalence de 0,5 %, la VPP de l'EIA n'est que de 50 % et monte à 99 % avec la confirmation du résultat par un test ayant les mêmes caractéristiques (disqualifiant le FTA dans cette situation car ce dernier n'est pas assez spécifique).

Dépistage à l'aide d'un TNT seul ou associé d'emblée à un TT

L'intérêt du TNT seul est qu'il ne dépiste pas les cicatrices sérologiques, inutiles à repérer car ne nécessitant pas de traitement. C'est la raison pour laquelle cette stratégie, avant tout efficace, est préconisée aux Etats-Unis. Une confirmation dans un deuxième temps (sur le même sérum) par un TT, fournit la spécificité nécessaire à la procédure diagnostique en identifiant les FP potentiels du TNT.

Cependant du fait du risque de FN en phase de séroconversion, alors qu'un TT pourrait être déjà positif chez certains patients, ainsi qu'en phase LT alors que le TT reste le plus souvent positif, l'adjonction d'un TT d'emblée est parfois proposée, en conformité avec les recommandations de l'OMS de 1982, pour augmenter la sensibilité de la procédure. C'est la stratégie utilisée en France.

Cette dernière permet, de plus, d'introduire un contrôle qualité interne utile à une procédure utilisant des tests manuels, opérateur-dépendants, chaque test étant le contrôle de l'autre. À cet égard, la titration des deux tests, en cas de positivité de l'un des deux, comme cela est préconisé dans la nomenclature française, permet de redresser des FN pour raison technique, du test de dépistage.

Enfin, toutes les approches sont autorisées en Russie.

Avantages et inconvénients des différentes stratégies

Le PHLS *Syphilis Serology Working Group* discutait en 2000 les avantages et inconvénients des trois stratégies (131).

Comme indiqué ci-dessus, l'utilisation d'un TNT seul permet de ne pas détecter les cicatrices sérologiques, simplifiant ainsi l'exploration des patients et augmentant le rendement du dépistage, mais avec le risque de ne pas dépister les titres élevés (effet de zone), certaines syphilis débutantes et certaines syphilis tardives, et l'inconvénient de générer en dépistage des FP assez nombreux par manque de spécificité des TNT, ce qui contrebalance l'intérêt de ne pas repérer les cicatrices sérologiques.

L'utilisation du TPHA ou du TPPA seul n'expose pas à la perte de sensibilité en phase tardive. Utilisé seul il expose au risque de FN par problème technique et à un manque de sensibilité en phase primaire. L'adjonction du VDRL augmentant la sensibilité du dépistage en phase précoce, le couple TPHA/VDRL fournit une bonne couverture sur l'ensemble des phases, à l'exception des syphilis très précoces. Elle fournit de plus le contrôle qualité interne à la procédure. Cette stratégie, demande cependant la réalisation de deux tests, repose sur une lecture subjective et ne peut pas être automatisée (risque d'erreur dans la manipulation ou le report des résultats, nécessité de personnel).

C'est la raison pour laquelle, une stratégie utilisant un Elisa seul (IgG ou mixte IgG/IgM) a été proposée en Grande-Bretagne. Cette proposition reposait i) sur deux séries montrant que les résultats obtenus en dépistage sont comparables en Elisa IgG et avec la combinaison TPHA/VDRL (ces études sont analysées plus bas) (142,143)ii) sur les avantages pratiques des Elisa : lecture objective des résultats, automatisation du test et automatisation de la transmission des résultats diminuant le risque d'erreur. Dans ces recommandations de 2000, un second test tréponémique de type TPHA était alors préconisé pour confirmer le diagnostic et le FTA-abs était réservé aux cas discordants dans l'attente de données sur le *western-blot* et l'Elisa en confirmation. Il était cependant rappelé que les deux approches, TPHA/VDRL et Elisa, étaient toutes deux adaptées au dépistage et que les avantages pratiques des Elisa étaient surtout intéressants pour les laboratoires ayant un recrutement important. Enfin, la variabilité de performance entre les différents kits d'Elisa était également rappelée.

Cette approche est reprise avec nuances, dans la revue de l'OMS 2004 (134) qui retient les EIA IgG et IgM utilisant des antigènes recombinants comme des tests ayant une sensibilité comparable aux TNT et une spécificité comparable au TPHA et au FTA-ABS, et ayant le potentiel pour

remplacer le couple TPHA/VDRL en dépistage, dès lors que serait démontré l'intérêt en termes de rapport coût/efficacité, d'économie de travail et de minimisation des biais.

Au total, il existe une diversité importante d'un pays à l'autre, à la fois dans le choix de la stratégie sérologique globale et dans celui des tests, tant de dépistage, que de diagnostic et de confirmation. Aucune donnée chiffrée des valeurs prédictives des différentes stratégies n'a été retrouvée dans la littérature analysée.

En complément de la séquence de tests à réaliser sur le sérum initial, la réalisation d'un contrôle sérologique, par exemple à 15 jours-1 mois d'intervalle, constitue également une aide au diagnostic dans certains cas (notamment en cas de suspicion de syphilis précoce avec sérologie négative ou discordante pouvant se positiver dans l'intervalle, et en cas de suspicion de problème technique lors de la réalisation de la première sérologie).

Tableau 38. Stratégie d'utilisation des tests dans les recommandations – dépistage à l'aide d'un TT.

Recommandations	Tests recommandés	Remarque
<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> 2006 (38)	<p>Tests de choix</p> <p>Sujet asymptomatique : EIA ou TPPA ou TNT + TPHA</p> <p>Devant une ulcération génitale : MFN ou PCR (si disponible) + EIA IgM/IgG + TPPA + TNT.</p> <p><u>Tests de dépistage</u></p> <p>Les EIA IgG + IgM sont recommandés car plus sensibles pour les Σ I (niveau 2). Le TPPA est recommandé par rapport au TPHA (niveau 4). Le dépistage avec soit EIA seul (niveau 2), soit TPPA seul (niveau 4) (plus sensible que le TPHA en phase I) est recommandé. Le TPHA peut être utilisé combiné à un TNT (VDRL/RPR) pour optimiser la détection des Σ I (niveau 3). <u>Tests de confirmation</u> (niveau 4)</p> <p>EIA-IgM si ulcération génitale ou contact avec Σ car se positive en 2-3 s vs 4-5 s pour IgG, et sur les sérums positifs en dépistage</p> <p>TPPA quantitatif pour confirmer EIA / EIA pour confirmer TPPA</p> <p>WB ou FTA-ABS (peuvent être utilisés) en cas de discordance EIA/TPPA.</p> <p>VDRL/RPR quantitatif avant traitement.</p>	Le recours aux EIA IgM rend nécessaire l'envoi d'échantillon à des laboratoires spécialisés ou de référence.
CDC 2006 (6)	<p>Le CDC précise qu'il prend en compte le fait que certains laboratoires et certaines banques de sang ont commencé à utiliser les tests EIA en dépistage. Il rappelle que cette stratégie va identifier à la fois des syphilis déjà traitées et des syphilis non traitées ou traitées insuffisamment. Il rappelle également que des FP peuvent survenir, particulièrement en population à faible prévalence. De ce fait le CDC recommande de réaliser, chez les personnes ayant un TT positif, un TNT quantitatif pour guider la prise en charge. En cas de discordance entre TT et TNT, un TT différent doit être réalisé. S'il s'avère positif, un avis spécialisé est requis pour prendre la décision de traiter ou pas.</p>	
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis précoce (16)	<p>TNT : VDRL, RPR – TT : EIA (IgG, IgG + IgM, IgM), TPHA, TPPA, FTA-ABS</p> <p>EIA (préférentiellement IgG + IgM) ou VDRL/RPR + TPHA/TPPA sont recommandés pour le dépistage.</p> <p>Demander EIA IgM si une Σ I est suspectée.</p>	<p>Toujours répéter les tests positifs pour confirmer le résultat.</p> <p>Répéter le test à 3 m en cas d'ulcération anogénitale si le test initial est négatif.</p>

Tableau 38 (suite). Stratégie d'utilisation des tests dans les recommandations – dépistage à l'aide d'un TT.

Recommandations	Tests recommandés	Remarque
UK <i>national guideline</i> 2002 pour la syphilis tardive (16)	EIA de dépistage confirmé par TPPA/TPHA ou FTA-ABS Ou TPPA/TPHA de dépistage confirmé par EIA ou FTA-ABS	Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique minutieuse + sérologie
<i>Guideline</i> européen 2001 (18)	TNT : VDRL, RPR et variants – TT : TPHA, MHA-TP, TPPA, FTA-ABS, EIA-IgG, WB-IgG – TT-IgM : 19S-IgM-FTA-ABS, WB-IgM, EIA-IgM, Tests IgM indiqués pour le dépistage de la syphilis congénitale et d'une infection récente. <u>Tests de dépistage préliminaire</u> - TPHA, MHA-TP ou TPPA sont les meilleurs tests de dépistage <u>unique</u> . VDRL et RPR sont parfois réalisés <u>en association</u> . - l' EIA/IgG est un test de dépistage alternatif - Le FTA-ABS ou l'EIA-IgM peuvent être les premiers tests positifs si une Σ I est suspectée. (70-90% des cas pour le FTA-ABS). <u>Tests de confirmation si un test de dépistage est positif :</u> - EIA, FTA-ABS <i>i.e.</i> un autre TT soit TPHA si EIA en dépistage, EIA si TPHA en dépistage. - WB-IgG si FP suspectés en TPHA/MHA-TP et/ou en FTA-ABS. <u>Tests pour l'activité de la Σ et le suivi du traitement</u> - VDRL ou RPR (ou autres TNT).	Toujours répéter les tests positifs pour confirmer les résultats.
PHLS <i>Syphilis Serology Working Group</i> , 2000 (131)	Pour le dépistage Un TNT seul n'est pas recommandé du fait des risque de FN Un EIA IgG ou mixte IgG/Ig, ou une combinaison VDRL ou RPR/TPHA sont appropriés. Pour la confirmation La réalisation d'un 2 ^e TT aussi sensible et idéalement plus spécifique est nécessaire. En cas de discordance le sérum peut être envoyé à un laboratoire de référence pour la réalisation du test de confirmation. Un TNT quantitatif et/ou une recherche d'IgM doivent être réalisés pour aider à identifier le stade de la maladie et pour suivre le traitement.	Suivi des patients négatifs en cas de risque récent de contamination L'envoi des sérums positifs à un laboratoire de référence est recommandé pour collecter les données de surveillance. Le diagnostic doit être confirmé sur un second prélèvement.

TNT : tests non tréponémiques (ou non spécifiques ou cardiolipidiques) – TT : tests tréponémiques (ou spécifiques).

Tableau 39. Stratégie d'utilisation des tests dans les recommandations – dépistage à l'aide d'un TT.

Recommandations	Tests recommandés	Remarque
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (avant-première) et 1998 (7) *	<p>- Le dépistage comprend généralement un TNT comme le RPR, le VDRL ou le TRUST (la version 1998 (7) cite également : ART, RST et curieusement EIA) suivi d'un TT de confirmation, comme le TP-PA, le FTA-ABS et l'EIA (permettant de détecter les IgG ou les IgM) si le TNT est positif (la version 1998 (7) cite également le MHA-TP).</p> <p>- Cependant, du fait du risque de faux négatifs du TNT pour les patients en phase I ou LT, il convient d'associer un TT au TNT (à favoriser dans les régions connaissant une flambée de syphilis) ou de refaire le TNT 2 à 4 s plus tard si l'on suspecte une Σ I.</p> <p>- Plus loin est recommandé de réaliser un TT et un TNT, à réitérer 2 à 4 s plus tard en cas de négativité, en cas de suspicion de Σ I précoce si l'examen direct est négatif et si aucun traitement n'est administré (en l'absence de suivi possible, un traitement à l'aveugle est préconisé).</p> <p>- Les TT basés sur des IgG/IgM comme les EIA seraient plus efficaces pour le dépistage.</p>	<p>- interprétation par médecin expérimenté</p> <p>- confrontation aux antécédents (sérologie antérieures, traitements antérieurs) et aux signes cliniques</p>
CDC 2006 (6)	Un diagnostic présomptif peut être fait en associant deux types de sérologies : TNT (VDRL, RPR) et TT (FTA-ABS, TP-PA). L'utilisation d'un seul test est insuffisante pour le diagnostic du fait des FP fréquemment observés avec les TNT, dans des situations multiples.	Une modification de 2 dilutions sur le même TNT est considérée comme nécessaire pour retenir une différence entre deux dosages. Le même test, préférentiellement au sein du même laboratoire, doit être utilisé pour le suivi.
USPSTF (12,41,130)	2004 Diagnostic présomptif possible avec l'utilisation de 2 types de tests : TNT et TT. Un TNT puis une confirmation par un TT. Pour le dépistage : VDRL ou RPR Suivi pour la confirmation par : FTA-ABS ou TPPA	Sont considérés comme en cours d'évaluation - pour le dépistage : <i>Immunochromatographic strip, Line immuno-assay, Elisa, RPR card, rapid syphilis test.</i> - pour la grossesse : WB-IgM, PCR
Guidelines finlandais 2004 (10)	Les tests cardiolipidiques constituent les tests primaires pour le dépistage. VDRL et RPR sont tous les deux valides Le TPHA est le test de choix pour la confirmation. Le FTA-ABS est réservé à des situations particulières (neurosyphilis, suspicion de syphilis congénitale) car il détecte également les IgM.	
Recommandations australiennes 2004 (15)	Les tests pouvant être utilisés pour le diagnostic ou le dépistage sont : TNT (ex. : RPR ou VDRL) <u>et</u> TT (ex. : FTA-ABS, TPPA).	

Tableau 39 (suite). Stratégie d'utilisation des tests dans les recommandations – dépistage à l'aide d'un TT.

Recommandations	Tests recommandés	Remarque
CSHPF 2001 (3)	Pour le dépistage : - examen clinique - TPHA et VDRL	- le diagnostic peut être posé sur la séroconversion des TT (TPHA – FTA-ABS considéré comme plus précoce) et des TNT (VDRL). - les tests Elisa et <i>Western-Blot</i> sont à valider.
Recommandation russes 1999 dans les guidelines européens 2001 (18)	Test de dépistage primaire : VDRL/RPR ou TPHA ou EIA ou « complex of serologic reactions : CSR » (VDRL/RPR + test mixte cardiolipidique et tréponémique). Tests de confirmation : TPHA ou EIA ou FTA-abs ou TPI Tests de suivi VDRL/RPR ou CSR	
USPSTF (11)	1996 Du fait des FP en TNT, tous les résultats positifs chez les sujets asymptomatiques doivent être contrôlés par un TT comme le FTA-ABS. Les TT ne doivent pas être utilisés comme tests de dépistage initial chez les sujets asymptomatiques car ils sont beaucoup plus coûteux et restent positifs en cas d'antécédent de syphilis traitée. En association avec les TNT, leur VPP est élevée <i>i.e.</i> une réaction positive est très fortement évocatrice d'une infection réelle. Les TT sont également utiles en cas de suspicion de syphilis tardive car les TNT peuvent se négativer. RPR et VRDRL sont les plus fréquents des TNT, mais d'autres sont disponibles. Le MHA-TP et le HATTS sont moins chers et plus faciles à réaliser que le FTA-ABS. (mais le FTA-ABS semble être présenté comme le TT de référence).	À interpréter en fonction des données cliniques et d'interrogatoire. Les tests sérologiques sont l'élément principal du diagnostic et du suivi.

V.2. Analyse de la littérature récente

Les articles concernant la sérologie de la syphilis publiés entre 2000 et 2006 ont été analysés.

La littérature concernant les tests utilisés dans les pays en voie de développement n'a pas été analysée car des problématiques très spécifiques se posent dans ces pays en termes de coût, de faisabilité sur site, de performance des équipes sur le terrain et dans les laboratoires (infirmières, biologistes). De plus l'épidémiologie de la syphilis et des tréponématoses endémiques y est très différente.

V.2.1. Séries de syphilis primaires

Ces études permettent d'évaluer la sensibilité des tests en phase primaire et de comparer les tests entre eux.

Une série de syphilis primaire, non publiée, a été présentée au congrès de l'IUSTI 2006 à Paris. Il s'agissait de 40 cas de syphilis primaires, au stade de chancre, diagnostiqués à l'hôpital Saint-Louis. Tous les cas inclus étaient confirmés en MFN. Un TPHA et un VDRL étaient également pratiqués et les résultats de la sérologie étaient confrontés à ceux du *gold standard* représenté par le MFN. 55 cas de syphilis primaires MFN- étaient également inclus. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Tableau 40. Résultats de la série de l'hôpital Saint-Louis.

	Positifs	Négatifs	Non fait	Total
VDRL+ TPHA-	6 (15 %)	4 (7 %)	1	11
VDRL- TPHA+	8 (20 %)	19 (35 %)	0	27
VDRL+ TPHA+	19 (48 %)	32 (58 %)	6	57
VDRL- TPHA-	7 (17 %)	0 (0 %)	0	7
Total	40 (100 %)	55 (%)	7	102

L'analyse montrait, une sensibilité de 47,5 % du couple TPHA+/VDRL+, de 62,5 % du VDRL+, de 67,5 % du TPHA + et de 82,5 % du couple ou de l'un des deux positifs. Les sensibilités passaient à 55,9 %, 66,6 %, 82 % et 93 %, respectivement quand l'étude portait sur l'ensemble des cas expertisés de syphilis primaire y compris celle négatives en MFN (n = 55). Cette série illustre la sensibilisation qu'apporte la réalisation simultanée de 2 tests en phase primaire par rapport à la réalisation d'un test unique (gain de 15 à 20 %). Elle confirme que, selon les cas, le TPHA ou le VDRL se positive en premier, le TPHA un peu plus fréquemment dans cette série.

Le *tableau 41* regroupe les 3 études concernant des syphilis primaires définies soit par un examen au MFN positif, soit par la clinique et la sérologie.

L'étude de Wheeler et al. retrouvait une sensibilité de 57 % des tests Elisa IgG et de 88 % des Elisa IgM sur une série de 50 chancres ayant un MFN positif (144).

L'étude de Castro *et al.* (145) portait sur 25 patients ayant une syphilis primaire avec un test FTA-ABS positif (résultats de l'examen au MFN non précisés). Elle trouvait, sur cette population, une sensibilité de 100 % d'un test Elisa IgG et de 88 % d'un test Elisa IgM (22/25). La sensibilité du RPR était de 92 % (23/25) et celle du TPHA de 88 % (22/25). Le FTA-IgM était le moins sensible (18/25, 72 %). Cette étude suggère que l'Elisa IgG testé au moins aussi précoce en phase primaire que le FTA-ABS et plus précoce que le VDRL et le TPHA pris séparément (gain de 8 et 12 % sur cette série). Elle retrouve curieusement une plus faible sensibilité en phase primaire de l'Elisa IgM par rapport à l'Elisa IgG ou au FTA-ABS. Ces résultats sont discordants avec ceux, plus fréquents, indiquant une plus grande

précocité des tests IgM et une supériorité de l'EIA sur le FTA en IgM et peuvent illustrer la variabilité entre les kits utilisés.

L'étude de Goel et al. réalisée en Inde (146) est une lettre à l'éditeur comportant peu de détails méthodologiques et rapportée à titre indicatif. Sur 216 ulcérations génitales TNT+, diagnostiquées comme des syphilis primaires, un TDR était négatif dans 9 cas (sensibilité de 95,8 %) et se positivait dans ces 9 cas 15 jours plus tard. Cette étude suggère que le TDR testé est moins sensible en phase primaire que le TNT.

Le *Tableau 42* résume l'étude de Schmidt et al. (147) qui porte sur 52 sérums sélectionnés par des dermatologues comme étant des syphilis primaires à un stade très précoce avec un TPHA non encore positif. Sur les 8 EIA IgG testés les sensibilités allaient de 76,9 à 22,6 %. La sensibilité des 2 tests IgM était de 90,4 % pour le FTA-ABS 19SIgM (FTA-ABS après séparation des IgM) et de 86,5 % pour l'EIA IgM. Cette étude suggère la plus grande précocité de l'EIA IgG par rapport au TPHA en phase primaire et montre une grande hétérogénéité de sensibilité sur ces cas précoces allant de 22 à 77 %. Elle suggère également la plus grande précocité des tests IgM (90 % pour le FTA et 86 % pour l'EIA).

Une étude publiée par Young et ayant servi à l'élaboration de la stratégie britannique de dépistage (143) mesurait la performance du couple TPHA/VDRL sur l'ensemble des prélèvements reçus au laboratoire entre 1980 et 1987. Les suspicions de syphilis primaires précoces et les discordants étaient explorés avec le FTA-ABS et les tests qualitatifs confirmés par la réalisation de tests quantitatifs. Les sérums avaient été testés en Elisa IgG (Captia Syphilis G) a posteriori en 1987. Pour les 44 syphilis primaires, la sensibilité était de 73 % (32 cas) pour le VDRL, de 71 % (31 cas) pour le TPHA, de 84 % (37 cas) pour la combinaison des deux et de 82 % (36 cas) pour l'Elisa IgG. Pour les 85 syphilis secondaires et latentes précoces, la sensibilité était de 100 % pour le TPHA et de 80 % seulement pour le VDRL (68 cas). Cette étude indique :

1. une sensibilité comparable du TPHA et du VDRL en phase primaire et une meilleure sensibilité de l'association TPHA/VDRL (+ 11 à 13 %), liée au fait que le premier test à se positiver n'est pas le même chez tous les patients ;
2. une sensibilité comparable de l'Elisa IgG testé et de l'approche combinée TPHA/VDRL en phase primaire, et supérieure au TPHA seul (+ 11 %) ;
3. les limites importantes du VDRL utilisé seul en dépistage.

Tableau 41. Séries de syphilis primaires confirmées par MFN ou sérologie.

Auteur, année, lieu	Test	Population et type d'étude	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Remarques
Goel 2005, Inde (148)	TDR : Syphichек test immunochromatographic (Qualpro diagnostic, Goa)	300 ulcérations génitales 216 syphilis (72 %)	95,8	100	100	90,3	Les 9 faux négatifs se sont positifs au bout de 15 jours : sensibilité 100 %
Wheeler 2004, Royaume-uni (144)	EIA : ICE syphilis (Abbott-Murex)	50 consultants avec syphilis primaire	57	ND	ND	ND	
	EIA IgM FAIT MAISON		81	ND	ND	ND	
Castro 2003, Lisbonne (145)	EIA : Eti-syphilis-G and Eti-syphilis M (DiaSorin), détection des IgG	441 consultants IST : 25 syphilis primaires FTA +	100	ND	ND	ND	
	EIA : Eti-syphilis-G and Eti-syphilis M (DiaSorin), détection des IgM		88	ND	ND	ND	4 % de résultats indéterminés

EIA : *enzyme immuno assay* = test Elisa, TDR : test de diagnostic rapide, LIA (*line immuno assay*) immuno-empreinte, ND : non déterminé

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 42. Sensibilité de 10 EIA sur un panel de 52 sérums de syphilis primaires en séroconversion, avec TPHA négatif, Schmidt *et al.*, 2000 (147).

Trepanostica (Organon); Lysat de T.p	Syphilis ICE (Murex) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47) et détection des IgG et M	Enzygnost Syphilis (Behring) Lysat de T.p	Pathozyme Syphilis Competition (Omega) Lysat de T.p	Bioelisa Syphilis (Biokit) Rec TpN15 et de TpN17
76,9 (IC 95 % 63,2-87,5)	75 (IC 95 % 61,1-86)	69,2 (IC 95 % 54,9-81,3)	69,2 (IC 95 % 54,9-81,3)	67,3 (IC 95 % 52,9-79,7)
Trep-Chek (Phoenix) Cocktail d'antigènes	TmpA ELISA (Eurodiagnostica) Rec TmpA	Captia Syphilis G (Trinity) Lysat de T.p	Captia Syphilis M (Mercia) Lysat de T.p	19S IgM FTA-ABS (toute la bactérie)
63.4 (IC 95 % 46.9-77.9)	48,5 (IC 95 % 30,2-66,9)	22,6 (IC 95 % 9,6-41,1)	86,5 (IC 95 % 74,2-94,4)	90,4 (IC 95 % 79-96,8)

EIA : *enzyme immuno assay* = test Elisa, TDR : test de diagnostic rapide, LIA (*line immuno assay*) : immuno-empreinte, ND : non déterminé

V.2.2. Séries de syphilis TT+/TNT+

Ces études permettent d'évaluer la concordance entre les nouveaux tests et les anciens. Le *tableau 43* regroupe les études concernant des syphilis TT+ et TNT+.

Les deux études testant des EIA-IgG, retrouvaient une sensibilité et une spécificité de 100 %, c'est-à-dire une parfaite concordance avec le *gold standard* (136,145).

L'EIA-IgM était peu sensible dans le cadre de syphilis secondaires (76 %), résultat attendu dans la mesure où les IgM sont considérées comme des marqueurs sériques précoces pouvant disparaître au cours de l'évolution de l'infection (145).

Les études évaluant des TDR montraient une sensibilité allant de 75 % (149) à 97,7 % (150). Dans la première étude (149), le TDR était évalué lors d'une campagne de dépistage de la syphilis chez 1 325 femmes de 15 à 54 ans dans 20 villages de Gambie. Il se montrait peu sensible (75 %, 30/40) dans le dépistage de syphilis actives RPR et TPHA positives.

Une étude était réalisée dans le cadre du dépistage chez la femme enceinte dans 6 dispensaires au Mozambique. Elle montrait une sensibilité de 86 % du TDR fait sur sang capillaire pris au doigt (326 positifs/381 femmes ayant un TT et TNT positifs sur sérums testés dans un laboratoire) et de 96,3 % du TDR fait sur sérum au laboratoire (366/381) (151).

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 43. Séries de syphilis TT+/ TNT+.

Auteur, année	Test	Population et type d'étude	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	Remarques
Aktas 2005 (136)	EIA : Murex Syphilis ICE (ICE Syphilis detection pack, Murex Biotech Limited, Dartford, UK) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47) et détection des IgG et M	1 876 consultants (<i>Microbiology department of Istanbul Medical faculty</i>). Syphilis active : RPR et TPHA positifs n = 84 (4,4 %)	100	100	100	100	
	EIA : Enzywell TP EIA (Diesse, Sienna, Italie), 2 Ag recombinants détection des IgG et M		100	100	100	100	
Castro 2003 (145)	EIA : Eti-syphilis-G and Eti-syphilis M (DiaSorin), détection des IgG	441 consultants IST à Lisbonne, Portugal : 25 syphilis secondaires RPR et TPHA positifs, 107 sans syphilis.	100	100	ND	ND	
	EIA : Eti-syphilis-G and Eti-syphilis M (DiaSorin), détection des IgM		76	ND	ND	ND	4 % de résultats indéterminés
Diaz 2004 (150)	TDR : Abbott Determine Rapid Syphilis TP assay (Dainabut Co Ltd.Tokyo. Japon)	567 sérums de consultation de maladie infectieuse à Rio (Brésil) : 195 syphilisTPHA et VDRL positives	97,7	96,4	ND	ND	3 lectures indépendantes peu de variabilité interlecteur : de 1,4 à 2 % de résultats discordants
WEST 2002 (149)	TDR : rapid syphilis test (RST, Quorum Diagnostics, Vancouver, BC, Canada), protéine 47 kDa recombinante	1 325 femmes : campagne de dépistage en Gambie : 40 syphilis actives : RPR et TPHA positifs	75	95,2	32,6	99,2	10 syphilis sur 40 non vues
Montoya 2006 (151)	TDR : test immunochromatographique utilisant 3 antigènes recombinants, SD Bioline Syphilis 3.0 ICS test (Diagnostics Inc., République of Korea)	4 487 résultats sérologiques analysés. Mozambique : Syphilis active : n = 381- (8,5 %)	86	96,8	7100%	98,7	
	Ponction de 20µl de sang capillaire au doigt testé sur place 2,5 ml de sérum testé au laboratoire de référence		96,3	96,4	71,3	99,6	

EIA : *enzyme immuno assay* = test Elisa, TDR : test de diagnostic rapide, LIA (*line immuno assay*) : immuno-empreinte, ND : non déterminé

V.2.3. Panels de sérums positifs et négatifs

Ces études permettent d'évaluer la performance des tests au sein de populations plus ou moins représentatives de situations réelles en fonction de la composition des panels utilisés.

Le *tableau 44* regroupe les études réalisées à partir de sérums sélectionnés. Le mélange des sérums fait qu'il est souvent difficile de savoir quel est le *gold standard* utilisé. Cependant, ces situations se rapprochent plus de la situation réelle d'utilisation des tests que la précédente et correspond plus à une situation de diagnostic ou de dépistage selon le pourcentage de cas introduit dans les séries analysées.

Dans ces études la sensibilité des EIA allait de 93,3 % à 99,2 % (152,153), équivalente à celle du TDR évaluée sur des panels de sérums au Brésil (93,7 %) (154) et la spécificité de 95,5 % à 99,9 % (95,2 pour le TDR). Il faut noter que ces études ne permettent pas de distinguer un défaut de sensibilité des EIA et du TDR par rapport au *gold standard* d'un défaut de spécificité du *gold standard* utilisé par rapport aux EIA et au TDR testés, et ce d'autant que les *gold standards* ne sont pas explicites.

Les deux études évaluant deux tests d'immuno-empreinte (LIA) différents, l'un fait maison (152) et l'autre commercialisé (155), retrouvaient des sensibilités à 100 % et des spécificités de 99,9 % (1 FP sur 2 494 sérums de donneurs de sang) et 99,3 % (2 résultats indéterminés sur 288 négatifs, c'est-à-dire aucun FP) respectivement.

Une étude (156) évaluait la sensibilité et la spécificité d'un immuno-blot (INNO-LIA syphilis kit) sur un panel de 840 sérums documentés par le centre de référence français à partir de données sérologiques et cliniques variables d'un cas à l'autre (464 positifs, 371 négatifs, 5 équivoques). Une sensibilité de 99,6 % (462/464, le résultat n'étant pas négatif mais indéterminé pour ces 2 cas) et une spécificité de 99,5 % (369/371, le résultat n'étant pas positif mais indéterminé) étaient retrouvées. Il n'existait donc dans cette série aucun cas de FP ni de FN, mais uniquement 4 cas indéterminés. Les 5 cas équivoques étaient positifs en immuno-blot. Douze sérums de maladie de Lyme étaient négatifs en WB, ainsi que 8 sérums présentant des anticorps anticardiolipines, 10 sérums de femmes enceintes, 11 sérums avec facteur rhumatoïde, 10 avec FAN, 8 avec des IgM anti-EBV et 31 FP du VDRL. Aucune donnée publiée n'a été identifiée sur l'association entre les profils de positivité et les stades de la maladie.

Une étude réalisée en 2000 au CDC (138) comparait le MHA-TP, le TPPA et un Elisa IgG sur un panel de 250 sérums (100 syphilis, 100 autres diagnostics et 50 faux positifs en TNT) ainsi que sur une série de 390 sérums dont le statut sérologique n'était pas connu. Les résultats ne sont pas détaillés ici car les différences mises en évidence étaient minimes et non significatives. Cependant, selon les auteurs, le TPPA présenterait des avantages car il serait un peu plus facile à utiliser et à interpréter que le MHA-TP et ne serait pas soumis aux réactions hétérophiles (précipitation observée avec les globules rouges non sensibilisés) pouvant occasionnellement gêner l'interprétation du MHA-TP.

Une étude (142) publiée en 1989 étudiait sur 1 321 sérums, dont 61 syphilis, un Elisa IgG (Captia Syphilis G) comme test de dépistage, avec pour *gold standard* le statut sérologique déterminé par le TPHA et le FTA-ABS. Une dilution des sérums de 1/20 était utilisée. La sensibilité de l'ELISA était de 98,4 % (60/61) et la spécificité de 99,3 % (1 310/1 321 négatifs) et le taux de concordance de 99,2 %.

Une seconde étude du même auteur (157) comparait la sensibilité et la spécificité d'un ELISA utilisant trois antigènes recombinants (ICE Syphilis ; Murex Diagnostics) et un Elisa utilisant des antigènes tréponémiques natifs (Captia Select Syph-G ; Centacor) sur 1 184 sérums non sélectionnés et 101 sérums de syphilis traitées ou non, à différents stades. Les résultats montraient la supériorité du test recombinant en termes de spécificité (99,8 % vs

99,2 %, $p < 0,02$) et de sensibilité (99 vs 91,4 %, $p < 0,01$ et 100 % vs 92,4 en cas de répétition du test). Le test était également plus sensible que le FTA-ABS (92,4 %, $p < 0,01$). Il n'existait pas de différence significative avec le TPHA (97,1 %). Les sérums positifs donnaient de plus des valeurs plus éloignées du *cut off* avec le test recombinant. Enfin, ce dernier était positif chez 15 patients infectés VIH+, alors qu'il était négatif dans 3 cas avec le comparateur.

Les *tableaux 45 à 47* regroupent les résultats de trois rapports d'évaluation de « nouveaux tests » faits en série sur des panels de sérums sélectionnés et permettant de comparer EIA et TDR.

- Un rapport suisse de 2003 (158) regroupe les résultats de 8 pays participants (Afrique, Asie, Amérique et URSS) et ayant testé 6 TDR différents sur 100 sérums sélectionnés : 50 TPHA/TPPA + (RPR + ou -) pour déterminer la sensibilité et 50 TPHA/TPPA - (RPR + ou -) pour déterminer la spécificité. Les sensibilités variaient de 84,5 à 97,7 % et les spécificités de 92,8 à 98 %.
- Un rapport anglais de 2004 (159) rapporte les résultats de 10 EIA classiques sur 487 sérums sélectionnés. Il trouvait une sensibilité des tests allant de 94,7 à 99,1 % sur 112 sérums positifs dont le stade de la syphilis et le statut par rapport au traitement étaient connus, et de 94,2 à 100 % sur 121 sérums non documentés (stade et éventuel traitement). La spécificité était toujours supérieure à 99,2 %, passant à 100 % pour tous les tests sauf un (99,2 %) après contrôle sur un deuxième essai.
- Le rapport français de l'Afssaps 2005 (160) concerne le test de 11 kits - 5 EIA classiques, 5 TDR, 1 test assimilé au TDR - sur 100 sérums sélectionnés. L'étude montrait une excellente sensibilité (100 %) et spécificité (100 % sauf un test à 98 %) des EIA. Parmi les 5 TDR testés 4 montraient des sensibilités (78 à 86 %) et des spécificités (96 à 98 %) insuffisantes et ont été retirés du marché ou améliorés par les industriels. Le test assimilé à un TDR, qui était un test rapide unitaire sur gel, montrait une bonne sensibilité (98 %) et une bonne spécificité (98 %).

Tableau 44. Études réalisées sur des mélanges de sérums.

Auteur, année	Test	Population et type d'étude	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Remarques
Marangoni 2005 (152)	EIA : LIAISON treponema Screen (DiaSorin, Saluggia, Italie) Ag recombinant TpN17	2 494 dons du sang (France) 131 syphilis différents stades (Italie) 96 possibles réactions croisées (Italie)	99,2	99,9	ND	ND	
	EIA : Syphilis screening recombinant EIA (Radim, Promezia Italie) 2 Ag recombinants TpN17 et TpN15		95,4	99,9	ND	ND	
	Western-Blot fait maison		100	99,9	ND	ND	
Sato 2003 (154)	TDR : Determine Syphilis TP (Abbot laboratoires, Abbott Park, IL, USA)	63 sérums sélectionnés syphilis et 24 sérums de patients avec autre IST, 28 sérums négatifs (Sao Paulo Brésil)	93,7	95,2	95,2	93,7	Réaction de prozone avec un sérum très positif de syphilis latente précoce qui ne sort positif avec le TDR que dilué au 1/8 ^e
Rodriguez 2002 (153)	EIA : BioSCREEN anti- <i>Treponema pallidum</i> (Herber Biotec Cuba) Tmp-A recombinant	367 sérums sélectionnés dont 75 syphilis	93,3	95,5	84,3	98,2	
Hagedorn 2002 (155)	LIA : INNO-LIA Syphilis (Innogenetics NV, Ghent, Belgique) Ag recombinants TpN47, TpN17, TpN15 et TmpA peptide de synthèse	531 sérums sélectionnés dont 219 syphilis (consensus sur de nombreux tests sérologiques)	100	99,3	ND	ND	
Ebel 2000 (156)	INNO-LIA Syphilis kit	840 sérum expertisés (464+, 371-, 5 equivoques)	99,6	99,5	ND	ND	Il n'existait aucun FP ni aucun FN mais uniquement des cas indéterminés

EIA : *enzyme immuno assay* = test Elisa, TDR : test de diagnostic rapide, LIA (*line immuno assay*) : immuno-empreinte, ND : non déterminé

Tableau 45. Sensibilité et spécificité de 6 TDR testés dans 8 pays sur un panel de 100 sérums sélectionnés (158).

	Abbott Determine Syphilis TP (Abbott) immunochromatographie TpN47		Syphilis Fast (Diesse Diagnostica) agglutination de particules de latex TpN15, 17		Espline TP (Fujirebio) immunochromatographie Tpn47 TpN15-17		Syphicheck-WB (Qualpro Diagnostic) immunochromatographie TpN47 TpN17		SD BIOLINE 3,0 (Standart Diagnostics) immunochromatographie Tpn47 TpN15 TpN17			Visitect Syphilis (Omega Diagnostcs) immunochromatographie TpN47 TpN17	
	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	Sérums réactifs (n)	Se ou Sp	
Sur 50 sérums TPHA/TPPA+ *	48,6	Se 97,2 %	43	Se 86,0 %	48,85	Se 97,7 %	42,25	Se 84,5 %	47,5	Se 95,0 %	42,5	Se 85,0 %	
Sur 50 sérums TPHA/TPPA- *	47	Sp 94,0 %	46,4	Sp 92,8 %	46,7	Sp 93,4 %	48,85	Sp 97,7 %	47,45	Sp 94,9 %	49	Sp 98,0 %	

*RPR+ ou RPR-

Tableau 46. Sensibilité et spécificité de 10 EIA IgG et/ou IgM sur un panel de 487 sérums sélectionnés (159).

Test		EIA recombinant en 2 étapes				EIA recombinant en une étape			EIA par compétition (une étape) sur lysat de Tp		
		Syphilis ICE (Abbott Murex) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47) et détection des IgG et M	Bioelisa Syphilis 3,0 (Biokit) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Syphilis Total antibody (Biorad) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Captia Syphilis TA (Trinity Biotech) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Trepanostica TP recombinant (BioMérieux) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Enzywell Syphilis screen recombinant (Diesse/ Mast diagnostics) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Syphilis EIA II (Newmarket Laboratories) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Enzygnost Syphilis (Behring) Lysat de T.p	Mercia Syphilis Total EIA (Microgen Bioproducts) Lysat de T.p	Pathozyme Syphilis Competition (Omega) Lysat de T.p
Spécificité (249 donneurs de sang négatifs en TT et TNT)	1 ^{er} es.	99,2 %	99,6 %	99,2 %	100,0 %	100,0 %	99,6 %	100,0 %	97,6 %	100,0 %	100,0 %
	Cont.	99,2 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Sensibilité (112 dont on connaît le stade/traitement)	1 ^{er} es	98,2 %	95,6 %	96,5 %	94,7 %	99,1 %	97,4 %	99,1 %	98,2 %	96,5 %	97,4 %
	Cont.	98,2 %	97,4 %	97,4 %	94,7 %	99,1 %	98,2 %	99,1 %	98,2 %	96,5 %	97,4 %
Sensibilité (121 dont on ne connaît pas le stade/traitement)	1 ^{er} es	100,0 %	100,0 %	100,0 %	98,3 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	99,2 %	95 %	94,2 %
	Cont.	100,0 %	100,0 %	100,0 %	99,2 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	95,9 %	97,5 %

1^{er} es : premier essai, Cont : après contrôle

Tableau 47. Sensibilité et spécificité de 5 EIA, 5 TDR et d'un test assimilé sur un panel de 100 sérums sélectionnés (160).

	EIA recombinant en 2 étapes		EIA recombinant en une étape			EIA par compétition (une étape) sur lysat de Tp
	Syphilis ICE (Abbott Murex) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47) et détection des IgG et M	Syphilis Total antibody (Biorad) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Syphilis EIA II (Newmarket Laboratories) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Trepanostica TP recombinant (BioMérieux) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Enzygnost Syphilis (Behring) Lysat de T.p	
Se (sérums TPHA+)*	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
Sp (sérums TPHA -)*	98 % (P 47 isolée)	100 %	100 %	100 %	100 %	
	TDR					Assimilé TDR
	Syphilitop optima (AllDiag) Immunochromatographie sur membrane (bandelette) 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)	Syphi check 2 (Servibio) Immunochromatographie sur membrane 1 Ag recombinant (TpN 17)	Rapid Signal Sérum/plasma/ cassette (Orgenics) Immunochromatographie sur membrane (savonnette) 1 Ag recombinant utilisé (P17)	Rapid Signal Sérum/plasma/sang total/ sérum/casette (Orgenics) Immunochromatographie sur membrane (savonnette) 1 Ag recombinant utilisé (P17)	Rapid Signal sang total/ sérum/bandelette (Orgenics) Immunochromatographie sur membrane (bandelette) 1 Ag recombinant utilisé (P17)	ID PAGIA Syphilis antibody test kit (DiaMed) Immuno-analyse sur gel avec particules 3 Ag recombinants (TpN15, 17 et 47)
Se (sérums TPHA+)*	98 %	86 %	78 %	82 %	86 %	98 %
Sp (sérums TPHA -)*	98 %	98 %	96 %	98 %	98 %	98 % (P 47 isolée)

* VDRL+ ou VDRL-

Le dossier complet du contrôle du marché est disponible sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr)

V.2.4. Cas particulier de la recherche des IgM

La revue du CDC de 1995 (133), à partir de données faisant classer ces tests comme en cours d'investigation, indiquait que le FTA-ABS-19S IgM présentait une spécificité le rendant utile au diagnostic de syphilis congénitale en tant que test de confirmation, mais que son manque de sensibilité en faisait un mauvais outil de dépistage ne remplaçant pas le suivi des titres de TNT. Elle rapportait une étude indiquant une sensibilité plus importante de l'ELISA IgM et une autre suggérant une sensibilité équivalente du WB-IgM (sauf dans les cas de syphilis à déclaration différée où le WB était plus sensible).

Le revue de l'OMS 2004 (134) confirmait le manque de sensibilité de la recherche d'IgM. Elle soulevait le problème des FP en cas de facteur rhumatoïde. Elle confirmait la plus grande sensibilité des Elisa-IgM sur le FTA-ABS-19S-IgM et son utilité dans le diagnostic de syphilis congénitale. Elle rapportait des données suggérant une sensibilité plus importante du WB par rapport au FTA-ABS-19S-IgM et aux Elisa, mais incitait à la prudence dans l'interprétation des ces résultats.

Les études analysées depuis 2000 montrent :

- sur une série de 25 syphilis primaires FTA-ABS + (145) que l'EIA IgM a une sensibilité de 88 % contre 72 % pour le FTA-ABS-19S-IgM. Sur cette série le TPHA et le VDRL avaient des sensibilités de 88 % et 92 %. Ces résultats sont compatibles avec i) le défaut de sensibilité de la recherche d'IgM en phase précoce (la négativité du test ne faisant pas éliminer le diagnostic) et ii) la légère supériorité de l'EIA-IgM sur le FTA-ABS-IgM ;
- sur une série de 52 syphilis primaires TPHA-, une sensibilité de 90,4 % pour le FTA-ABS 19S-IgM (FTA-Abs après séparation des IgM) et de 86,5 % pour l'EIA IgM. Pour les 8 EIA IgG testés les sensibilités allaient de 76,9 à 22,6 %. (147). Cette étude ne retrouve donc pas la supériorité de l'EIA sur le FTA en termes de sensibilité. Elle illustre l'intérêt diagnostique de la recherche d'IgM en phase précoce lorsque le diagnostic est positif ;
- que la recherche d'IgM en EIA est peu sensible au stade de syphilis secondaire (76 %) ce qui est logique puisque les IgM sont probablement des marqueurs sériques précoces qui disparaissent au cours de l'évolution de l'infection (145) ;
- bien que le sujet soit celui du diagnostic de la syphilis congénitale l'étude de Rawstron confirme le peu de sensibilité et de spécificité de la mise en évidence des IgM quelle que soit la méthode (LIA ou EIA) chez la mère comme chez l'enfant (161).

La nomenclature actuelle prévoit une recherche d'IgM en cas de sérologie positive (ligne 1330), cotée B60, sans en préciser la technique, et un test de confirmation en WB coté B180 (ligne 1251).

V.2.5. Analyse de littérature 1996-2003 de l'USPSTF 2004 (41)

Les données de la revue de littérature utilisée par l'USPSTF (41) et concernant les tests sérologiques sont rapportées ci-dessous.

— *Bandes immunochromatographiques (TDR)*

Leur but est de fournir un résultat rapide en consultation pour guider le traitement sans recourir à des examens de laboratoire. Un prototype a été testé en aveugle et en

double lecture sur 353 sérums (157 patients) vs RPR standard et FTA-ABS. Des résultats positifs ont été obtenus avec des sérums de patients traités, négatifs en RPR et positifs en FTA-ABS. Ils étaient également négatifs pour 22 FP en RPR. La positivité n'était pas corrélée au titre en RPR.

— *Line immunoassay (LIA) : (WB)*

Le test INNO-LIA syphilis a été testé sur 289 sérums négatifs, 219 sérums positifs et 23 sérums indéterminés en fonction des résultats du TPHA, du FTA-ABS et du VDRL. La sensibilité était de 100 % et la spécificité de 99,3 %. Le test INNO-LIA donnait significativement plus de réponses correctes que le TPHA ($p = 0,021$) ou le FTA-ABS ($p < 0,0001$).

— *Elisa (EIA)*

Un test Elisa a été testé sur 441 sérums et comparé au TPHA et au FTA-ABS. Résultats :

- par rapport au TPHA : Se = 100 %, Sp = 93 %
- par rapport au FTA-ABS : Se = 99,4 % (ΣI et II : 100 %, ΣL : 100 %, Σ traitée : 97,9 %), Sp = 100 %.

— *RPR card et tests rapides (RST)*

Ces tests sont conçus pour dépister la syphilis en consultation. Les résultats du RPR rapide et du RST ont été comparés avec les résultats du RPR standard et du TPHA chez 1 300 femmes africaines. Résultats :

- RPR rapide : Se = 77,5 %, Sp = 94,1 %
- RST : Se = 75 %, Sp = 95,2 %, plus facile d'utilisation et d'interprétation que le RPR rapide.

V.2.6. Conclusion

Les études permettant d'évaluer la sensibilité des tests en phase primaire montrent que :

- pris séparément, TPHA et VDRL ont une sensibilité comparable en phase primaire mais que la réalisation concomitante du TPHA et du VDRL augmente la sensibilité du dépistage d'environ 10 à 20 % en phase primaire du fait que selon les cas le TPHA ou le VDRL se positive en premier ;
- les Elisa IgG ou mixtes IgG/IgM ont une sensibilité supérieure au TPHA et au VDRL réalisés séparément (le gain allant de 8 % à 77 % selon les études et de 22 à 77% selon les kits utilisés sur une même série). Cette sensibilité est comparable à celle du FTA-ABS et à celle de l'approche combinée TPHA/VDRL ;
- certains Elisa IgM (de même que le FTA-ABS IgM) ont une sensibilité supérieure aux Elisa IgG en phase précoce (86,5 % de sensibilité dans une étude portant sur des cas de syphilis primaire TPHA-) ;
- certains TDR sont moins sensibles que les tests classiques ;
- aucune étude portant sur la sensibilité du *western-blot* en phase primaire n'a été identifiée.

Les études permettant d'évaluer la concordance entre les nouveaux tests et les anciens en phase secondaire et latente montrent :

- une concordance élevée, proche de 100 % entre les Elisa IgG et le couple TNT/TT ;
- une concordance variable, parfois mauvaise et parfois élevée, selon les kits utilisés entre les TDR et le couple TT/TNT.

Les études permettant d'évaluer la performance des tests au sein de panels plus ou moins représentatifs de situations réelles de diagnostic ou de dépistage montrent :

- une sensibilité des Elisa allant selon les séries de 93,3 % à 99,2 % et une spécificité de 95,5 % à 99,9 %, non significativement différentes de celles du TPHA ou du TPPA sur une série les comparant et avec une concordance de 99,2 % avec le couple TPHA/FTA dans une autre ;
- une sensibilité de certains TDR de 93,7 % (154) et une spécificité de 95,2 % ;
- une sensibilité du WB proche de 100 % et une spécificité également proche de 100 %, si l'on tient compte du fait que les très rares cas discordants correspondent à des résultats indéterminés du blot et non à des FP ou des FN. Un seul cas de FP est décrit sur une série de 2 494 sérums de donneurs de sang (Sp = 99,96 %). Aucune donnée publiée n'a été identifiée sur l'association entre les profils de positivité et les stades de la maladie ;
- une variabilité modérée de performance d'un Elisa à un autre indiquée par la comparaison des kits disponibles sur un même panel de sérum : sensibilité allant de 94,7 à 99,1 % et spécificité toujours >99,2 % passant à 100 % en cas de second contrôle des sérums positifs dans un rapport britannique de 2004 ayant comparé 10 Elisa ; sensibilité de 100 % et spécificité de 98 à 100% dans un rapport français de 2005 de l'Afssaps ayant comparé 5 ELISA. De plus, une étude montre une sensibilité et une spécificité significativement supérieures avec un Elisa utilisant un antigène recombinant ;
- une variabilité importante des performances des TDR : sensibilités variant de 84,5 à 97,7 % et spécificités de 92,8 à 98 % dans un rapport de l'OMS de 2003 ; 4 TDR ayant des sensibilités allant de 78 à 86 % et des spécificités allant de 96 à 98 % dans le rapport de l'Afsaps alors qu'un test assimilé à un TDR (test rapide unitaire sur gel) montrait une sensibilité de 98 % et une spécificité de 98 %.

V.3. Coût des tests et du dépistage

En France, le dépistage s'effectue par deux réactions obligatoires dont au moins une de chaque groupe qui comprennent :

- pour le groupe 1 : VDRL Latex, VDRL coloré, VDRL charbon
- pour le groupe 2 : TPHA, EIA, FTA-ABS.

En cas de réaction positive ou dissociée, un titrage doit être pratiqué sur chaque groupe.

Le *tableau 48* récapitule la cotation à la nomenclature des actes de biologie des différents tests de dépistage de la syphilis.

Tableau 48. Cotation et tarif des différents tests de dépistage de la syphilis.

Test	Cotation	Tarif
Dépistage	B20	5,4 €
Titration	B40	10,8 €
Test confirmation des IgG par immuno-empreinte ou immuno-blot IgG	B180	48,6 €
En cas de sérologie positive, recherche des IgM	B60	16,2 €
Test de confirmation des IgM par immuno-empreinte ou immuno-blot IgM	B180	48,6 €

Les cotations de dépistage et de titration ne sont pas cumulables. Ainsi le dépistage lorsqu'il est négatif est coté B20 et coté B40 lorsqu'il est positif et associé à une titration.

Une étude anglaise (120) montrait les différences observées dans le coût des tests qui variait de 0,17 à 4,51 £ par test en fonction des laboratoires et militait en faveur de laboratoires de référence. Cette étude montrait que les laboratoires pratiquant le plus de tests enregistraient les coûts les plus faibles, suggérant l'existence d'économies d'échelle. Elle retenait également la nécessité d'assurer les services de diagnostic dans des laboratoires de référence. Cette centralisation des tests a été mise en œuvre au Royaume-Unis (132).

Les données fournies par la Cnamts en 2005 (concernant les dépistages remboursés aux assurés sociaux et leur ayant droits, du régime général hors section locale mutualiste et outre-mer) indiquent la réalisation de 1 022 578 tests (principalement des femmes enceintes) dont 998 647 cotés B20 et 23 931 cotés B40 soit un coût respectif de 5,4 millions d'euros et de 258 500 €, pour un coût global de 5,7 millions d'euros. Si l'on considère que l'Elisa et le couple TPHA/VDRL ont une performance proche en dépistage, une stratégie utilisant un test Elisa coté B60 (16,2 €) et une confirmation par un TNT quantitatif coté B20 (stratégie du CDC) aurait un coût de 16,2 millions d'euros pour les 1 022 578 Elisa et de 130 000 € pour les 23 932 VDRL de confirmation, pour un coût global de 16,3 millions d'euros ; soit un surcoût de 10,6 millions d'euros de la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie actuelle. Pour les mêmes raisons, la stratégie britannique associant séquentiellement un premier TT, un second TT et un TNT quantitatif, représente un coût très différent selon que le premier TT est un Elisa coté B60 ou un TPPA/TPHA coté B20. Enfin les tests de confirmation comme le *western-blot*, même très coûteux (B180), ne sont réalisés que sur un très petit nombre de malades et comptent pour une part très faible du coût global du dépistage.

Conclusion

Ainsi, en France, les tests classiques (TPHA, VDRL) sont peu coûteux en termes de coût de revient et sont cohérents avec la nomenclature actuelle. Du fait du coût de revient plus élevé des Elisa, la nomenclature actuelle est peu favorable à leur utilisation. Les Elisa de sérologies bactériennes sont en effet habituellement cotés B60 dans la NABM pour d'autres pathologies.

Le caractère automatisable de l'Elisa permet d'envisager des économies d'échelle si le test était réalisé dans des laboratoires ayant un recrutement important. La nomenclature pourrait alors tenir compte de cette centralisation des examens dans certains laboratoires. Elle aurait également pour avantage de permettre la mise en place de procédures avancées d'assurance qualité.

Dans le cadre d'une réflexion sur une éventuelle modification de la stratégie de dépistage nécessitant une modification de nomenclature, il faut noter que les tests réalisés en dépistages sont pratiqués sur un grand nombre de sujets (1 million de femmes enceintes notamment) alors que les tests de confirmation le sont sur un nombre beaucoup plus restreint de patients positifs avec le test de dépistage (de l'ordre de 20 000). L'impact est donc très différent selon que la modification porte sur l'étape de dépistage ou sur la ou les étapes de confirmation. À titre d'exemple, un dépistage en Elisa coté B60 générerait un surcoût de l'ordre de 10 millions d'euros pour 1 million de personnes dépistées.

V.4. Conclusion

V.4.1. Contexte d'interprétation des tests : un diagnostic probabiliste

Le diagnostic de certitude de syphilis par la mise en évidence directe du tréponème n'est possible que dans un nombre restreint de situations (en pratique, essentiellement en cas de chancre pénien, lorsque ce dernier est diagnostiqué dans un centre disposant d'un microscope à fond noir, que le médecin sait pratiquer l'examen et que ce dernier est positif). De ce fait, le diagnostic de syphilis repose essentiellement sur les résultats de la sérologie, confrontés aux données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Les limites de performance des tests sérologiques, couplées au manque de spécificité ou à l'absence des lésions cliniques (phase d'incubation, phase de latence, lésions cachées), font du diagnostic de syphilis un diagnostic plus ou moins probabiliste selon les situations.

En cas de doute, un traitement probabiliste est rendu possible par l'existence d'un traitement simple et peu coûteux (Extencilline® IM). La décision fait intervenir la gravité potentielle de la situation (extrême gravité en cas de syphilis congénitale), la confiance du praticien dans la possibilité de suivi du patient (possibilité de contrôles sérologiques si le patient peut être revu), l'acceptation par le patient de la douleur liée à l'injection d'Extencilline®, du risque d'anaphylaxie et des inconvénients liés à la nécessité de dépister les partenaires, inconvénient particulièrement gênant en situation de dépistage des femmes enceintes à bas risque où le nombre de faux positifs est par ailleurs le plus élevé.

V.4.2. Tests de dépistage et tests de diagnostic : les mêmes tests

Deux types de tests sérologiques sont utilisés : des tests tréponémiques (TT : TPHA/TPPA, FTA, EIA) et des tests non tréponémiques (TNT : VDRL, RPR). Un test de chaque catégorie au moins est nécessaire au diagnostic, les TT étant nécessaires pour affirmer le diagnostic de tréponématose et les TNT étant nécessaires pour en affirmer le caractère actif. Ces tests peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. Les mêmes tests sont utilisés en dépistage et en diagnostic. La séquence de leur utilisation (l'un après l'autre dans un ordre ou dans un autre ou concomitamment) ainsi que la nature précise des tests employés varient selon les stratégies utilisées dans les différents pays. Ainsi le (ou les) premier(s) test(s) utilisé(s) dans la séquence diagnostique peut(vent)-il(s) être considéré(s) comme le(s) test(s) de dépistage, et le(s) test(s) utilisé(s) pour confirmer le diagnostic peut(vent)-il(s) être considéré(s) comme le(s) test(s) diagnostique(s). Selon les stratégies, un même test peut donc être un test de dépistage ou de diagnostic.

V.4.3. Principales caractéristiques des tests utilisés

— *Caractéristiques communes à tous les TT et TNT*

Les principales caractéristiques utiles à la réflexion sur le choix de la stratégie sérologique sont rappelées ici.

Cinétique

Classique

Classiquement, en termes de cinétique, les sérologies sont négatives en début de phase primaire, les TNT et les TT se positivent 1 à 4 semaines après le chancre (quand le titre d'anticorps passe au-dessus du seuil de détection des tests utilisés) ; en l'absence de traitement les TT et les TNT restent positifs, le titre des TNT baissant progressivement alors que le titre des TT reste en plateau ; en cas de traitement, les TNT se négativent progressivement alors que les TT restent positifs.

Variantes

Cependant des variantes existent selon les individus : les TT et les TNT ne se positivent pas strictement en même temps et l'ordre de positivation peut varier d'un individu à l'autre ; les TNT peuvent se négativer spontanément au stade de syphilis latente tardive (lorsque le titre passe en dessous du seuil de détection) ; ils peuvent également rester positifs à un titre faible après traitement (serofast) ; les TT peuvent se négativer en cas de traitement précoce (15 à 20 % des patients traités en phase primaire).

Conséquences pratiques

Les conséquences pratiques de cette cinétique sont importantes :

- 1- Elle conduit à 4 profils sérologiques (double négatifs TT/TNT, doubles positifs TT/TNT, discordants TT+/TNT- et TT-/TNT+) dont l'interprétation fait intervenir les phases de la maladie et l'existence possible d'un traitement antérieur (pas toujours connu) en tenant compte de la variabilité possible entre les individus. Plusieurs situations peuvent correspondre à un même profil.
- 2- Elle rend les TNT nécessaires au diagnostic de syphilis active puisque les TT restent positifs chez les sujets aux antécédents de syphilis traitée, ainsi qu'au suivi du traitement (tests quantitatifs). Utilisés en dépistage, les TNT ne repèrent donc que les syphilis méritant d'être traitées alors que les TT repèrent également les cicatrices sérologiques, ce qui ne présente qu'un intérêt épidémiologique, mais aucun intérêt clinique.
- 3- Elle explique que la sensibilité des TNT et des TT varie différemment en fonction des phases de la maladie (autour de 75 % en phase primaire, 95-100 % en phase secondaire et latente précoce pour les deux types de tests, autour de 95 % pour les TT en phase LT et autour de 75 % pour les TNT).

Faux positifs et faux négatifs

L'interprétation des sérologies doit de plus tenir compte de l'existence de FP (faux positifs) et de FN (faux négatifs), dont certaines causes sont connues et différent pour les TT et les TNT.

Les causes de FP, transitoires ou permanentes, sont plus nombreuses pour les TNT qui sont de ce fait légèrement moins spécifiques que les TT (98 % vs 99 % pour le TPHA/TPPA). La grossesse, l'âge, l'auto-immunité et certaines infections constituent les causes principales. De ce fait, les TNT sont considérés comme moins spécifiques pendant la grossesse, chez le sujet âgé et en cas d'antécédents médicaux susceptibles d'interférer avec les résultats (75-85 %).

Les TNT qualitatifs sont également soumis au risque de phénomène de zone (fausse négativité liée à un titre très élevé d'anticorps en l'absence de dilution suffisante du sérum testé) à l'origine de faux négatifs en phase secondaire et LP dans 1 à 2 % des cas, notamment chez certains patients VIH.

Aucun test (TT ou TNT) ne peut distinguer une syphilis d'une tréponématose non vénérienne.

Certaines causes de FP et de FN restent inconnues.

— *Caractéristiques propres à certains types de TT ou de TNT*

Tests manuels vs tests automatisés

Les tests classiques utilisent des techniques manuelles (c'est le cas à la fois des TT – TPPA, TPHA, MHA-TP, FTA - et des TNT : VDRL, RPR) consommatrices de temps et à l'origine d'erreurs potentielles de manipulation, relèvent d'une interprétation visuelle subjective et nécessitent une transcription manuelle des résultats, à l'origine d'erreurs potentielles dans le cadre de la gestion de prélèvements anonymisés. Certains tests développés plus récemment (tests ELISA) utilisent une procédure automatisée et une lecture objective.

Tests tréponémiques classiques

Des différences, mal documentées en terme de conséquence sur les performances, existent entre les tests tréponémiques.

Le TPPA utilise des particules de gélatine et non des globules rouges aviaires ou de mouton comme le TPHA, ce qui pourrait conférer une meilleure reproductibilité de la qualité des lots. Certaines données suggèrent de plus, une sensibilité légèrement supérieure en phase primaire. Enfin, il n'est pas soumis aux réactions hétérophiles rencontrées, rarement, avec le TPHA et est plus rapide à réaliser.

Le FTA-ABS longtemps considéré comme le test de référence car un peu plus précoce en phase primaire et permettant en théorie d'éliminer les réactions croisées en cas de borréliose, présente en fait des limites : sa lecture est très opérateur dépendante et sa technique non standardisée, il est moins spécifique que le TPHA, et probablement moins sensible après la phase de séroconversion.

Tests tréponémiques immuno-enzymatiques

De nouveaux tests de type EIA (regroupant les tests Elisa et les tests de diagnostic rapide ou TDR) et immuno-blot se sont développés dans les 10 dernières années. Les techniques utilisées sont multiples quant aux supports, à la nature des antigènes et

aux principes de révélation utilisés. Les tests sont régulièrement modifiés par les industriels. Comme les autres TT, ces tests restent positifs après traitement.

Elisa

Les Elisa IgG ou mixtes IgG et IgM procurent en phase primaire une sensibilité comparable à la combinaison TPHA/VDRL (mais supérieure au TPHA ou au VDRL utilisés seuls). En phase secondaire et latente, ils fournissent des résultats comparables au couple TPHA/VDRL. Des sensibilités allant selon les séries de 93,3 % à 99,2 % et des spécificités de 95,5 % à 99,9 %, non significativement différentes de celles du TPHA/TPPA, ont été rapportées. Ils présentent par ailleurs des avantages pratiques liés à l'automatisation de la technique : assurance qualité à la fois sur le déroulement de la manipulation et sur le transfert des résultats (notamment à partir d'échantillons anonymisés), lecture objective, capacité à traiter rapidement un grand nombre d'échantillons. Leur seul inconvénient réside dans leur coût plus élevé que celui des tests classiques. Enfin les Elisa-IgM (de même que le FTA-ABS-IgM) sont plus sensibles en phase primaire et peuvent donc être intéressants si l'on suspecte cette situation. Une variabilité de performances des différents Elisa, dans des limites de performances toujours acceptables, a été montrée par plusieurs études. Parmi les éléments de variation des performances, des données suggèrent que l'adjonction de la recherche d'IgM et l'utilisation d'Ag recombinants pourraient augmenter les performances du test (sensibilité pour les IgM, sensibilité et spécificité pour les antigènes recombinants).

Tests de diagnostic rapide

Les nombreux TDR présents sur le marché ont initialement été conçus pour leur simplicité d'utilisation lorsque l'accès aux laboratoires de biologie est limité. Certains sont moins sensibles que les tests classiques en phase primaire. La concordance avec les résultats des tests classiques est variable selon les kits, parfois mauvaise et parfois élevée. Une variabilité importante des performances des TDR a été retrouvée dans plusieurs rapports institutionnels récents, certains ayant des performances comparables aux Elisa, d'autres des performances nettement inférieures. Ces tests ont pour avantage leur faible coût et leur facilité/rapidité de réalisation. Ils ont pour inconvénient de reposer sur une lecture subjective et exposent aux erreurs de transmission des résultats comme les tests classiques. Cela conduit à leur faire préférer les Elisa.

Western-blot

Les données disponibles suggèrent une sensibilité et une spécificité très élevées, proches de 100 % sur les panels analysés, si l'on met de côté les quelques réponses indéterminées. Cependant aucune étude n'a été réalisée spécifiquement en phase primaire pour déterminer si le test se positivait précocement ou pas. Malgré son prix élevé, le *western-blot* apparaît comme le meilleur test de confirmation du fait de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité. Il a pour inconvénient de présenter un prix élevé. Aucune donnée publiée n'a été identifiée sur l'association entre les profils de positivité et les stades de la maladie.

Recherche d'IgM

La recherche d'IgM présente deux intérêts principaux : i) rechercher, en cas de suspicion de syphilis congénitale, une production d'anticorps chez le nouveau-né, indiscernable en IgG du transfert passif des anticorps maternels, ii) mettre en évidence

une syphilis précoce avant que la sérologie IgG ne se positive ou en cas de doute diagnostique en cas de sérologie dissociée. Du fait de leur manque de sensibilité (mais de leur bonne spécificité), les tests sérologiques recherchant les IgM ne doivent être pris en compte que lorsque leur résultat est positif. Les données de littérature disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation d'une technique particulière entre le FTA-ABS-19S-IgM (FTA-ABS après séparation des IgM), les EIA-IgM et le WB-IgM, même si certaines données, méritant d'être confirmées, suggèrent une sensibilité légèrement supérieure pour les EIA et le WB.

— *Caractéristiques propres à certaines spécialités commerciales*

Il existe un grand nombre de spécialités commerciales pour tous les types de tests et les performances peuvent varier d'une spécialité à une autre. Des critères de performances stringents publiés par des organismes indépendants ne sont pas disponibles et ce d'autant que les tests évoluent techniquement avec le temps. Cette réalité rend compte des nuances à apporter aux conclusions exprimées par type de test.

V.4.4. Les différentes stratégies de dépistage

— *Trois grandes stratégies de dépistage sont utilisées*

La première, utilisée aux Etats-Unis, consiste à dépister les patients avec un TNT seul (RPR). Une confirmation du diagnostic par un TT fournit la spécificité nécessaire à la procédure diagnostique en identifiant les FP potentiels du TNT.

La deuxième, utilisée en France et préconisée par l'OMS depuis 1982, consiste à adjoindre d'emblée un TT au TNT. En France le dépistage est réalisé avec des tests qualitatifs, confirmés dans un second temps par la titration des deux tests. Les Elisa font partie des TT utilisables mais la NABM est peu favorable à leur utilisation (2 % environ des laboratoires les utilisaient en 2006). Les TDR font également partie des TT utilisables et sont de plus en plus utilisés (15 % des laboratoires en 2006). Des TT de confirmation peuvent être utilisés (*western-blot* selon la NABM en France ou Elisa qui n'est pas prévu dans cette indication dans la NABM) sans indication particulière sur les circonstances dans lesquelles ils sont recommandés, notamment en termes de risque de FP de la procédure de dépistage, en dépistage de populations à basse prévalence.

La troisième, utilisée au Royaume-Uni, consiste à utiliser pour le dépistage un test tréponémique unique (Elisa mixte de préférence ou TPPA préférentiellement au TPHA), et à confirmer le diagnostic en cas de résultat positif avec un test tréponémique différent du premier idéalement aussi sensible et plus spécifique (en pratique : TPPA ou EIA respectivement). En cas de discordance, un troisième test tréponémique (*western-blot* ou FTA-ABS) est réalisé. Le TNT est réalisé essentiellement à titre préthérapeutique pour décider de traiter et suivre le titre des anticorps. Le CDC, sans recommander cette stratégie, reconnaît qu'aux États-Unis, certains laboratoires utilisent les EIA en dépistage. Il recommande alors à ces laboratoires de contrôler les EIA positifs en réalisant un TNT quantitatif (RPR). Pour le CDC, les cas discordants (EIA+/RPR-) doivent être explorés en réalisant un second TT (TPPA par exemple) et en recourant à un avis spécialisé en cas de positivité de ce dernier. Dans les deux cas, le dépistage est assuré par un TT (et notamment un Elisa) et la stratégie de confirmation est sous-tendue par le risque de FP du premier TT réalisé seul en dépistage de populations à basse prévalence, le second test permettant de rendre la procédure plus spécifique (avec une hypothèse de spécificité des EIA de 99,5 % et de

prévalence de 0,5 %, la VPP de l'EIA n'est que de 50 % et monte à 99 % avec la confirmation du résultat par un test ayant les mêmes caractéristiques). Pour les Britanniques, les TT sont utilisés séquentiellement pour affirmer le diagnostic de syphilis et le TNT pour préciser le stade, prendre la décision de traiter et permettre le suivi sérologique. La procédure du CDC mélange plus précocement ces deux étapes en préconisant un TNT quantitatif à la fois en confirmation de l'EIA de dépistage et en bilan préthérapeutique. Le second TT est alors réservé aux cas discordants.

Quelle que soit la stratégie choisie, en complément de la séquence de tests à réaliser sur le sérum initial, la réalisation d'un contrôle sérologique, par exemple à 15 jours, peut constituer une aide au diagnostic notamment en cas de suspicion de syphilis précoce avec sérologie négative ou discordante pouvant se positiver dans l'intervalle, et en cas de suspicion de problème technique lors de la réalisation de la première sérologie.

— *Avantages et inconvénients des différentes stratégies*

L'intérêt de la première stratégie réside dans le fait que les TNT ne dépistent que les syphilis actives, seules à justifier un traitement. Son but est avant tout l'efficacité. Cependant, cet intérêt est contrebalancé par le manque de spécificité des TNT qui génèrent des FP plus nombreux que les TT. La stratégie fait de plus l'impasse sur le dépistage des sujets TNT-/TT+ et expose donc au risque de FN en phase de séroconversion et LT, ainsi qu'en cas de phénomène de zone ou de problème technique dans la réalisation du TNT.

Dans la deuxième stratégie, l'adjonction d'un TT augmente la sensibilité de la procédure de dépistage en phase primaire (de 10 à 20 % selon les études) et latente tardive. Cette approche permet, de plus, d'introduire un contrôle qualité interne utile à une procédure utilisant des tests manuels (classiquement TPHA et VDRL en France), opérateur-dépendants, chaque test étant le contrôle de l'autre. À cet égard, la titration des deux tests, en cas de positivité de l'un des deux tests qualitatifs, comme cela est préconisé dans la nomenclature française, permet de redresser des FN pour raison technique d'un des deux tests qualitatifs de dépistage. Cette stratégie demande cependant la réalisation de deux tests en dépistage, tests reposant sur une lecture subjective et ne pouvant pas être automatisés (risque d'erreur dans la manipulation ou le report des résultats, nécessité de personnel).

La troisième stratégie fournit une sensibilité comparable au dépistage en TPHA/VDRL en cas d'utilisation des Elisa en dépistage. Le risque de FN est plus important si le dépistage est réalisé en TPPA du fait de FN plus nombreux en phase primaire et du risque de problème technique avec un test manuel. De plus l'utilisation des Elisa en dépistage apporte les avantages propres à cette technique : lecture objective des résultats, automatisation du test et automatisation de la transmission des résultats diminuant le risque d'erreur. Cependant, la variabilité de performance entre les différents kits Elisa nécessite une vigilance particulière sur le choix du test utilisé.

V.4.5. Au total

Au total, il existe une diversité importante d'un pays à l'autre, à la fois dans le choix de la stratégie sérologique globale et dans celui des tests précis, tant de dépistage que de diagnostic, et de confirmation des discordances. Aucune donnée chiffrée des valeurs prédictives des différentes stratégies n'a été retrouvée dans la littérature analysée. En termes de performance, les deux approches TPHA/VDRL et Elisa apparaissent toutes deux adaptées, mais pas la stratégie TNT seule qui ne doit pas être retenue du fait du

risque de manque de sensibilité qu'elle comporte. Les avantages pratiques des Elisa, liés à la minimisation du risque d'erreur, n'ont pas de conséquence démontrée sur la performance du dépistage. Cependant aucune étude n'a été réalisée en situation réelle de dépistage. Du point de vue du payeur, l'efficacité relative des deux stratégies dépend du prix facturé pour les Elisa. À cet égard, la possibilité d'automatisation fournie par ce test permet d'envisager des économies d'échelle dans une organisation concentrant les examens au sein d'un nombre limité de laboratoires. Cette stratégie utilisée au Royaume-Uni permet par ailleurs la mise en place de procédures qualité avancées et un recueil épidémiologique facilité. En France, pour une cotation à B60, classique pour un Elisa de sérologie bactérienne, le surcoût pour la Cnamts de la stratégie Elisa par rapport à la stratégie TPHA/VDRL peut être évalué à plus de 10 millions d'euros par an (pour un million de dépistages). Il diminuerait en cas de mise en place d'une organisation permettant de baisser la cotation de l'acte. Pour une cotation à B60, le coût d'opportunité, en l'absence d'avantage démontré en termes de performance, est donc absent.

V.5. Modélisation des stratégies sérologiques

Une modélisation des résultats fournis par la stratégie actuelle d'utilisation des tests sérologiques en France (vrais et faux positifs, vrais et faux négatifs) au sein des différentes populations pour lesquelles ils sont utilisés (diagnostic de sujets symptomatiques, dépistage de sujets à risque, dépistage des femmes enceintes) est proposée ci-dessous afin d'aider à apprécier la valeur prédictive des résultats fournis et à en déduire les stratégies de confirmation du diagnostic.

V.5.1. Caractéristiques devant être prises en compte par le modèle

— *Prévalence de la maladie dans les populations testées*

La probabilité pré-test de présenter une syphilis est très différente selon les données :

- de l'interrogatoire (facteurs de risque de contamination, notion de contagage avec un patient syphilitique certain - par exemple dans le cadre de la notification de partenaires - ou suspecté, notion d'antécédents de signes cliniques compatibles avec le diagnostic, notion d'antécédent de syphilis connue et/ou de traitement par Extencilline) ;
- de l'examen clinique (existence de signes cliniques plus ou moins évocateurs de syphilis primaire, secondaire ou tertiaire).

Le nombre de situations différentes est élevé et correspond à un continuum entre le risque le moins élevé de présenter une syphilis (absence de tout facteur de risque et de tout signe clinique) et le risque le plus élevé (existence de signes cliniques très évocateurs dans un contexte très à risque).

Dans le modèle, trois situations distinctes sont individualisées :

- le cas du diagnostic : existence d'arguments cliniques forts en faveur d'une syphilis. La prévalence retenue subjectivement dans le modèle pour cette population est de 30 %.
- le cas du dépistage de sujets à risque : existence d'arguments d'interrogatoire classant le sujet dans un groupe à risque, sans aucun autre argument clinique en faveur du diagnostic. Au vu des résultats du chapitre « épidémiologie », la prévalence retenue dans le modèle pour cette population est de 1 % ;

- le cas du dépistage des femmes enceintes sans facteur de risque : absence de tout argument clinique ou de facteur de risque de syphilis. Au vu des résultats du chapitre « Épidémiologie », la prévalence retenue dans le modèle pour cette population est de 5 pour 100 000.

— *Calcul du nombre de sérologies discordantes*

Le diagnostic sérologique de syphilis repose sur la réalisation d'un TT et d'un TNT. Les deux types de tests peuvent être utilisés séquentiellement (approche séquentielle) ou concomitamment (approche combinée). Dans le premier cas, le deuxième test n'est réalisé que sur les sérums positifs pour le premier test. Dans le deuxième cas, les deux tests sont réalisés systématiquement sur tous les sérums.

Seules la sensibilité et la spécificité des tests pris séparément sont connues à partir des données de littérature analysées. Le raisonnement tenu pour modéliser l'efficacité de l'approche combinée est le suivant : les doubles positifs TT/TNT et les doubles négatifs TT/TNT sont générés de façon identique avec les deux approches. La différence entre les deux approches se situe au niveau des sérums discordants TT+/TNT- et TT-/TNT+, l'approche séquentielle ne générant qu'un type de sérum discordant et l'approche combinée générant les deux types de sérums discordants. Dans le modèle, le nombre de sérums discordants de chaque type, obtenus avec l'approche combinée est celui généré par chacune des approches séquentielles. Le nombre de sérums double positifs est calculé à partir de l'une ou l'autre des approches séquentielles. Le nombre de sérum double négatif est obtenu par soustraction.

V.5.2. Limites à la modélisation

Les limites à la modélisation sont fortes et nombreuses.

— *Limite des gold standards utilisés*

Sensibilité des tests au stade de chancre : la seule situation fiable

Le tréponème peut être identifié directement par l'examen au MFN de lésions primaires. Le test est spécifique pour les lésions génitales masculines. Son utilisation permet de constituer des séries de syphilis primaires avec chancre pénien sur lesquelles la sensibilité des tests sérologiques peut être mesurée. C'est la seule situation permettant une évaluation fiable.

Sensibilité et spécificité des tests classiques : limites des données de littérature

Pour les autres phases de la maladie, l'avis d'expert fondé sur l'ensemble des données clinico-biologiques est utilisé comme *gold standard*. Ce *gold standard* présente les limites liées à l'interprétation des multiples situations possibles, dont certaines peuvent correspondre à un choix de traitement probabiliste sans certitude diagnostique. Cette absence de *gold standard* permettant un diagnostic de certitude de syphilis nécessite d'être prudent quant à la validité des valeurs de sensibilité et de spécificité des tests sérologiques classiques issus de la littérature (rapport du CDC) et des nouveaux tests EIA et WB. De plus ces valeurs varient d'une étude à l'autre et les valeurs incluses dans le modèle correspondent donc à des hypothèses.

Les TT se positivent à la fois en cas de syphilis active et en cas de syphilis traitée alors que les TNT ne se positivent que pour les syphilis actives. Si l'on s'intéresse à la spécificité des tests à diagnostiquer des syphilis actives, pour les TT, il faut alors tenir

compte du taux de cicatrices syphilitiques attendues dans la population testée. Ce taux est inconnu.

La Se et la Sp du couple TT/TNT utilisés concomitamment n'est pas disponible dans la littérature analysée.

— *Influence de la population testée sur les valeurs de sensibilité et de spécificité*

Dans la mesure où certaines causes de FP et de FN des sérologies sont connues, et que leur répartition peut varier d'une population testée à une autre, les caractéristiques pourtant dites « intrinsèques » des tests peuvent varier selon la population testée.

A titre d'exemple, si l'on considère les principales causes :

- la grossesse étant une cause de FP des TNT, on peut s'attendre à une spécificité plus faible du test en dépistage chez la femme enceinte qu'en population à risque d'IST ;
- les cicatrices sérologiques de syphilis, cause de FP des TT seront plus fréquentes en population à risque d'IST.
- la principale cause de FN des deux tests est le faible taux d'anticorps en début de traitement. De plus, il est décrit des négativations spontanées du VDRL dans certains cas de syphilis tardive non traitée. Ainsi, TPHA et VDRL sont-ils peu sensibles en début de maladie, puis très sensibles en phase secondaire avec une petite diminution plus marquée de la sensibilité du VDRL en phase tardive. Ainsi, la Se et la Sp du test sur une population dépistée dépendent-elles de la proportion de syphilis précoces et tardives présentes dans cette population, proportion possiblement différente selon la population recrutée.

— *Indépendance des tests*

En cas d'utilisation séquentielle des tests, le second test est appliqué sur la population positive pour le premier (par exemple VDRL puis TPHA sur la population VDRL+). Si certaines causes de FP et de FN sont communes aux deux tests alors la Se et la Sp du second test ne seront pas les mêmes sur une population tout-venant et sur une population positive pour le premier test. Ces causes communes peuvent être connues (auto-immunité, viroses pour les FP, effet seuil pour les FN) ou inconnues. La dépendance des tests peut donc être différente selon que la maladie est à un stade précoce (effet seuil commun aux TT et aux TNT) et à un stade tardif (effet seuil uniquement pour les TNT).

À titre d'exemple, le faible taux des anticorps en début de maladie est à l'origine de FN aussi bien en TT qu'en TNT. Ainsi la sensibilité du TPHA sur une population VDRL+ est-elle supérieure à la Se du TPHA en population indéterminé pour le VDRL. L'effet pris en exemple ne joue que sur les syphilis précoces.

Qualitativement, et toutes phases confondues, l'effet attendu est une augmentation de sensibilité et une perte de spécificité du second test sur la population positive pour le premier test.

— *Hétérogénéité des situations en fonction des phases de la maladie*

Comme indiqué plus haut, la sensibilité des tests varie différemment pour les TT et les TNT selon les phases de la maladie. De même l'indépendance des tests en termes de sensibilité varie en fonction des phases. Pour être le plus exact possible, le modèle devrait prendre des hypothèses spécifiques à chaque phase sur les chiffres de sensibilité et de spécificité des tests et prendre une hypothèse sur la répartition des

syphilis aux différentes phases sur la population testée. Cette dernière n'est pas connue. De ce fait une modélisation sur l'ensemble de la maladie est proposée.

Au total, les limites du modèle, liées à l'absence de *gold standard* satisfaisant, à l'influence de la composition de la population testée sur la performance intrinsèque des tests (proportion de femmes enceintes, proportion de syphilis débutantes), à l'absence d'indépendance complète des tests, et à l'hétérogénéité des situations en fonction des phases de la maladie, ne permettront pas d'accorder de valeur absolue aux résultats numériques obtenus. Couplée à une analyse de sensibilité sur les hypothèses de prévalence de la maladie, et de sensibilité et de spécificité des tests, l'analyse des résultats permettra cependant de dégager des ordres de grandeur.

V.5.3. Résultats

Sont présentés dans les tableaux ci-dessous les résultats obtenus avec l'approche combinée, toutes phases confondues. Ils sont présentés pour 100.000 sujets testés.

Les hypothèses incluses dans le modèle sont :

Prévalence de la syphilis :

- 30 % en situation diagnostique ;
- 1 % en situation de dépistage de sujets à risque ;
- 5 pour 100 000 en situation de dépistage de sujets non à risque (femmes enceintes).

Se et Sp des tests (hypothèses tirées du rapport du CDC et de l'analyse de littérature) :

- TPHA : Se = 0,95, Sp = 0,99 ;
- VDRL : Se = 0,94, Sp = 0,98 ;
- test tréponémique complémentaire (Elisa ou WB) : Se = 0,96, Sp = 0,99.

L'analyse de sensibilité évalue l'effet d'une augmentation de sensibilité et/ou d'une diminution de spécificité d'un test lorsque ce dernier est réalisé sur une population déjà positive sur un ou plusieurs tests précédents.

— *Diagnostic*

Tableau 49. Procédure combinée TPHA et VDRL.

	S	Pas S	Total	VPP	VPN
TPHA+/VDRL+	26 790	14	26 804	0,9994	
TPHA+/VDRL-	1 710	686	2 396	0,7137	
TPHA-/VDRL+	1 410	1 386	2 796	0,5043	
TPHA-/VDRL-	90	67 914	68 004		0,9987
	30 000	7 0000	100 000		

S : syphilis, Pas S : absence de syphilis, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

— *Dépistage de sujets à risque***Tableau 50.** Procédure combinée TPHA et VDRL.

	S	Pas S	Total	VPP	VPN
TPHA+/VDRL+	893	19,8	912,8	0,9783	
TPHA+/VDRL-	57	970,2	10 27,2	0,0555	
TPHA-/VDRL+	47	1 960,2	2 007,2	0,0234	
TPHA-/VDRL-	3	96 049,8	96 052,8		0,99997
	1 000	99 000	100 000		

— *Dépistage de sujets à faible risque (femmes enceintes)***Tableau 51.** Procédure combinée TPHA et VDRL.

	S	Pas S	Total	VPP	VPN
TPHA+/VDRL+	4,465	19,999	24,464	0,1825	
TPHA+/VDRL-	0,285	979,951	980,236	0,0003	
TPHA-/VDRL+	0,235	1 979,901	1 980,136	0,0001	
TPHA-/VDRL-	0,015	97 015,149	97 015,164		0,9999999
	5	99 995	100 000		

V.5.4. Interprétation des résultats— *Cas des doubles positifs TPHA+/VDRL+*

En diagnostic la VPP d'un résultat double positif (DP) est très élevée (> 99,9 %). Un test de confirmation n'est pas utile.

La VPP est également élevée en dépistage de sujets à risque (de l'ordre de 98 %). Le résultat est sensible à l'hypothèse d'une baisse de spécificité du deuxième test sur la population positive au premier test (ce qui consiste en pratique à considérer que certaines causes de FP type auto-immunité ou infections positivent à la fois le TT et le TNT). Dans ce cas la VPP d'un résultat DP chute rapidement. Cependant, dans ce contexte (sujet à risque) l'application d'un traitement probabiliste peut être préférée à la réalisation d'un test de confirmation.

En dépistage chez la femme enceinte, la VPP d'un résultat DP est de l'ordre de 20 % (et chute sous l'hypothèse d'une baisse de spécificité du second test). La probabilité d'avoir réellement la syphilis chez une femme enceinte dépistée TPHA+/VDRL+ est donc de l'ordre de 1/5. Deux approches, faisant intervenir les préférences du médecin et de la patiente, sont possibles :

- approche probabiliste consistant, vu la gravité potentielle de la maladie, à traiter par Extencilline[®], en assumant les conséquences psychologiques pour la mère et les conséquences liées à la nécessité de dépister le ou les conjoints et à la suspicion introduite dans le couple ;
- approche diagnostique consistant à réaliser un deuxième test tréponémique sur le sérum. Vu la gravité de la maladie, le processus de confirmation ne peut se permettre de passer à côté d'un cas (en pratique, la décision de ne pas traiter une patiente TPHA+/VDRL+/Elisa- est difficile à prendre). La solution consiste à réaliser un deuxième test de confirmation en cas de discordance entre le

TPHA/VDRL et le premier test de confirmation et à traiter les femmes ayant au moins un test positif. Vu le coût du WB, la séquence de confirmation par Elisa dans un premier temps puis par WB en cas de discordance paraît la plus appropriée. En l'absence de contexte à risque les femmes négatives pour les deux tests de confirmation (TPHA+/VDRL+/Elisa-/WB-) ne seront pas traitées car elles correspondent avec une probabilité très élevée à des FP du dépistage. L'effet de la réalisation d'un test de confirmation sur la VPP dans le modèle est indiqué ci-dessous.

Tableau 52. Confirmation des DP par un second TT type ELISA ou WB chez la femme enceinte à bas risque.

	TPHA+/VDRL+			VPP	VPN
	S	Pas S	Total		
Elisa ou WB +	4,2864	0,19999	4,48639	0,9554	
Elisa ou WB -	0,1786	19,79901	19,97761		0,9911
	4,465	19,999	24,464		

— *Cas des discordants VDRL+/TPHA-*

Ces cas correspondent à deux situations :

- FP du VDRL ;
- FN du TPHA pouvant correspondre à une syphilis précoce ou à une raison inconnue quelle que soit la phase. Ce dernier cas est probablement extrêmement rare vu la sensibilité proche de 100 % du TPHA en phase secondaire et latente. De ce fait il n'est pas pris en compte.

Aucune exploration complémentaire ne peut être réalisée pour éliminer l'hypothèse d'un FP du VDRL. Pour explorer l'hypothèse d'une syphilis précoce, le dosage d'IgM (utile uniquement si le résultat est positif car sa sensibilité est faible) et le contrôle sérologique à 2-4 semaines sont possibles. Si les IgM sont négatives et la sérologie toujours discordante à 2-4 s, le diagnostic de FP du VDRL est retenu. Si les IgM sont positives et/ou le TPHA se positive à 2-4 semaines d'intervalle le diagnostic de syphilis primaire est retenu

— *Cas des discordants TPHA+/VDRL-*

La situation est plus complexe car elle peut correspondre :

- à un FP du TPHA ;
- à un FN du VDRL : ce dernier peut correspondre soit à une syphilis primaire débutante soit à une syphilis latente tardive. Les autres FN sont négligés car la Se du VDRL en phase secondaire est proche de 100 % ;
- à une syphilis traitée.

Les faux positifs du TPHA peuvent être explorés en réalisant un ou deux tests tréponémiques complémentaires de types WB et Elisa. Les syphilis précoces peuvent être explorées comme indiqué ci-dessus (IgM et contrôle à 15 j). La distinction entre syphilis traitée et syphilis latente tardive ne peut être faite qu'en fonction de la fiabilité de l'interrogatoire (antécédent de syphilis connu ou de traitement IM).

Les effets de la réalisation d'un test de confirmation sur la VPP en situation de dépistage dans le modèle sont indiqués ci-dessous :

Tableau 53. Confirmation des discordants par un second TT type Elisa ou WB chez les sujets à risque.

	TPHA+/VDRL-				
	S	Pas S	Total	VPP	VPN
Elisa ou WB +	54,72	9,702	64,422	0,8493	
Elisa ou WB -	2,28	960,498	962,778		0,9976
	57	970,2	1 027,2		

Tableau 54. Confirmation des discordants par un second TT type Elisa ou WB chez la femme enceinte à faible risque.

	TPHA+/VDRL-				
	S	Pas S	Total	VPP	VPN
Elisa ou WB +	0,2736	9,79951	10,07311	0,0271	
Elisa ou WB -	0,0114	970,15149	970,16289		0,99999
	0,285	979,951	980,236		

En situation de dépistage de sujets à risque, l'existence d'un deuxième TT positif produit une VPP de 85 %, suffisante pour confirmer la positivité du test tréponémique. Le WB apparaît comme le meilleur test de confirmation, car c'est le plus sensible et le plus spécifique mais son surcoût par rapport à l'Elisa peut faire préférer une approche séquentielle : Elisa puis WB si Elisa -.

C'est en situation de dépistage chez la femme enceinte que la situation est la plus complexe. Cependant :

- le risque principal étant celui de syphilis précoce, ce dernier peut être exploré par le dosage des IgM et le contrôle sérologique à 2-4 s ;
- la situation la plus fréquente (FP du TPHA) peut être explorée par la réalisation d'un TT de confirmation qui lorsqu'il est négatif permet de confirmer un FP du TPHA ;
- une situation rare (touchant 100 femmes pour 1 million dans le modèle) est représentée par le cas des sérologies TPHA+/VDRL-/WB+. La VPP d'un tel résultat dépend de façon majeure de la spécificité réelle du WB (VPP de 2,7 % dans le modèle avec un Sp de 0,99, de 22 % pour une Sp de 0,999, 74 % pour une Sp de 0,9999). Cette dernière est plausible au vu des quelques études disponibles montrant une spécificité proche de 1 (à l'exception des cas indéterminés). De la même façon qu'en dépistage de sujets à risque, du fait du surcoût du WB, une approche séquentielle Elisa puis WB si Elisa- peut être préférée. En cas de positivité de l'Elisa ou du WB, il paraît raisonnable de retenir la positivité des anticorps tréponémique. En pratique, chez les patientes TPHA+/VDRL-/Elisa+, VDRL- à 2-4 semaines d'intervalle, le praticien devra choisir entre une syphilis traitée ou une syphilis latente tardive non traitée et il paraît raisonnable, en l'absence d'antécédent connu de syphilis traitée, de proposer un traitement.

Au total

Dans une stratégie de dépistage utilisant le TPHA et le VDRL :

en dépistage chez la femme enceinte n'ayant aucun facteur de risque, les résultats doubles positifs TPHA+/VDRL+ doivent être contrôlés en Elisa IgG ou mixte et en WB IgG en cas de négativité de l'Elisa. La justification du premier test de confirmation repose sur le fait qu'il s'agit d'un dépistage en population à très basse prévalence générant un grand nombre de faux positifs. La justification du second test repose sur la gravité de la maladie à l'origine de décisions difficiles à prendre lorsque le clinicien ne dispose que d'un seul test de confirmation négatif. La positivité d'un des deux tests de confirmation suffit à traiter.

Les résultats VDRL+/TPHA- ne requièrent pas de test tréponémique complémentaire mais peuvent bénéficier du dosage des IgM et doivent faire l'objet d'un contrôle sérologique à 2-4 semaines.

Les résultats TPHA+/VDRL-, doivent faire rechercher un FP du TPHA par la réalisation d'un Elisa puis d'un WB en cas de discordance entre le TPHA et l'Elisa (même procédure que pour les doubles positifs chez la femme enceinte). Si la positivité des anticorps antitréponémiques est confirmée, la même approche que pour les discordants CDRL+/TPHA- peut ensuite être appliquée (IgM et contrôle).

Le raisonnement est identique si le dépistage est réalisé en Elisa/VDRL, un test tréponémique classique devant alors être utilisé en confirmation (TPHA, TPPA, FTA).

Cette stratégie justifie l'ajout d'une ligne à la NABM concernant l'utilisation des Elisa IgG ou mixtes en confirmation des dépistages positifs avec un test tréponémique classique. Ce type de test est habituellement coté B60. Cette ligne devra également prévoir la confirmation des dépistages positifs en Elisa par des tests tréponémiques classiques.

VI. ÉVALUATION DE L'OPPORTUNITÉ DU DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS

VI.1. Recommandations internationales

VI.1.1. Syphilis acquise

Les recommandations concernant le dépistage de la syphilis acquise sont synthétisées dans le *tableau 55*.

Tableau 55. Recommandations pour le dépistage de la syphilis acquise.

Pays	Source	Date	Population concernée	Fréquence
États-Unis	USPSTF (12,162)	2004	<ul style="list-style-type: none"> - homosexuels ou bisexuels masculins ayant des comportements à risque - consommateurs de drogue - travailleurs du sexe - personnes incarcérées - personnes ayant une autre IST laissées à l'appréciation du médecin en fonction de l'épidémiologie locale 	Pas d'évidence sur la fréquence. Les cliniciens doivent l'adapter à l'épidémiologie locale et aux populations concernées.
	CDC (6)	2006	<p>N'aborde que le cas des partenaires sexuels durant les 3 derniers mois si syphilis primaire, 6 derniers mois si syphilis secondaire, et syphilis latente précoce.</p> <p>Tous les consultants des GUM <i>clinics</i>. Sont considérés à haut risque les personnes ayant eu des rapports non protégés avec une personne suspecte de ou atteinte de syphilis, un homme homosexuel à partenaires multiples, un partenaire anonyme dans sauna ou lieu de rencontres, un travailleur du sexe, une personne récemment immigrée d'un pays à forte prévalence.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Partenaires sexuels (durant les 3 derniers mois) de personnes ayant une syphilis précoce. - Partenaires sexuels durant les 2 dernières années pour personnes diagnostiquées avec une syphilis secondaire ou latente. 	<p>Dépend du degré d'exposition au risque (type de rapports et nombre de partenaires). À répéter 3 mois plus tard en cas d'exposition unique à haut risque datant de moins de 6 s À répéter 6 s et 3 mois plus tard en cas d'expositions à risque multiples.</p>
Monde	OMS (39,163)	2005 et 1997	<ul style="list-style-type: none"> - hommes et femmes souffrant d'IST - professionnels du sexe 	Tous les 6 mois
Australie	<i>Royal Australian College of Physicians</i> (14,15)	2002	<ul style="list-style-type: none"> - hommes homosexuels - partenaires sexuels de personnes dépistées - travailleurs du sexe - consommateurs de drogues 	<p>Tous les ans</p> <p>Dépend de la nature de l'activité</p>

Tableau 55 (suite). Recommandations pour le dépistage de la syphilis acquise.

Pays	Source	Date	Population concernée	Fréquence
Europe	Synthèse effectuée par deux auteurs Goh (UK) et Voorst (Pays-Bas) (18)	2001	<ul style="list-style-type: none"> - dépistage opportuniste - partenaires sexuels (au cours des 3 derniers mois) de personnes dépistées - homosexuels masculins - personnes vivant en détention ou en milieu fermé (hôpitaux psychiatriques) 	Tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 6 à 12 mois.
France	CSHPF (3)	2001	<ul style="list-style-type: none"> - usagers de drogue avec prise de risques sexuels - migrants originaires des zones de forte prévalence - personnes ayant voyagé récemment en zone de forte prévalence avec prise de risques sexuels - sujets ayant des partenaires à risque - prévention chez les couples dont un partenaire est infecté - partenaires sexuels du cas index au cours des 3 à 12 mois précédents (selon stade de la maladie). - hommes ayant eu des rapports sexuels avec d'autres hommes. 	<p>Systématique si partenaire infecté. Systématique chez toute personne à risque ou devant toute ulcération génitale (évocatrice ou non)</p>
Canada	Groupe d'experts du laboratoire de lutte contre la maladie (7,164) Agence de santé publique du Canada (8)	1998	<ul style="list-style-type: none"> - prostitué(e)s - personnes vivant dans la rue - utilisateurs de drogues injectables - personnes ayant plusieurs partenaires sexuels - personnes venant d'un pays où la prévalence est élevée (dépistage systématique des candidats à l'immigration au Canada de plus de 15 ans) 	

Le *tableau 56* effectue une synthèse des recommandations par fréquence en fonction des pays.

Tableau 56. Synthèse des recommandations sur le dépistage de la syphilis acquise.

Population cible	Pays ayant une recommandation
Hommes homosexuels ayant comportements sexuels à risque (rapports non protégés avec des partenaires multiples et/ou anonymes).	Australie, Canada, France, Grande-Bretagne, USA
Partenaires sexuels de personnes dépistées +	Australie, Canada, France UK, USA
Travailleurs du sexe	Australie, Canada, OMS, USA
Utilisateurs de drogues	Australie, Canada, USA
Personnes souffrant d'une autre IST	UK, OMS, USA
Migrants	Canada, France
Personnes incarcérées et milieu fermé (hôpitaux psychiatriques)	France, USA
SDF	Canada
Touristes sexuels	France

VI.1.2. Syphilis congénitale

Les recommandations concernant le dépistage de la syphilis congénitale sont synthétisées dans le *tableau 57*.

Tableau 57. Recommandations pour le dépistage de la syphilis congénitale.

Pays	Source	Date	Population concernée	Fréquence
				Universel : à la 1 ^{re} visite prénatale Populations à risque ou à forte prévalence : à 28 s de grossesse et à l'accouchement. Suivi soigneux du traitement des partenaires en cas de syphilis de la mère pour évaluer le risque de réinfection + sérologie VIH « dans les populations à risque aucun enfant ou aucune mère ne devrait quitter l'hôpital sans qu'une sérologie maternelle n'ait été réalisée au moins une fois au cours de la grossesse ou au moment de l'accouchement ».
États-Unis	CDC (6)	2006	Femmes enceintes	
	USPSTF (11,12,162) <i>American College of Obstetricians and Gynecologists et American Academy of Pediatrics</i> (165)	2006	Femmes enceintes	Universel : 1 ^{re} visite prénatale Population à risque : test au 3 ^e trimestre et à l'accouchement.
	Enquête des pratiques aux USA en 2001 (166)	2001	Femmes enceintes	1 ^{re} visite prénatale ou début de la grossesse dans 34/46 États. 3 ^e trimestre pour tous ou population à risque dans 12/46 États.
Canada	Groupe d'experts du Laboratoire de lutte contre la maladie (7,164) INSPQ (34) Agence de santé publique du Canada (8)	2006 et 1998	Femmes enceintes	Universel : 1 ^{re} visite prénatale et accouchement. Population à risque : répéter le dépistage plus d'une fois et au minimum vers la 28 ^e semaine de grossesse.
				1 ^{re} visite prénatale et si possible au cours du 3 ^e trimestre. Dépistage à l'accouchement pour les femmes n'ayant pas eu de suivi prénatal. Conseil au partenaire sexuel sur l'importance du traitement et de la prévention. Dépistage des femmes ayant eu des antécédents d'avortement spontané ou enfant mort à la naissance.
Monde	OMS (13,39,163)	2005, 2001 et 1997	Femmes enceintes	

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 57 (suite). Recommandations pour le dépistage de la syphilis congénitale.

Pays	Source	Date	Population concernée	Fréquence
Royaume-Uni	<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> (16,17)	2002	*Femmes enceintes *Partenaires des femmes enceintes ayant déjà eu la syphilis. *Enfants nés de mères ayant déjà eu un diagnostic de syphilis.	1 ^{re} visite prénatale
Europe	Non précisé (18)	2001	Femmes enceintes	Chaque pays doit déterminer sa politique de dépistage en fonction du rapport coût-efficacité.
	État des pratiques dans les hôpitaux publics australiens (167)	2002	Femmes enceintes	92 % des protocoles : recommandations de dépistage universel à la première visite. Aucun ne recommandait un contrôle ultérieur.
Australie	Avis d'auteur - Singh (35)	2001	Femmes enceintes	Universel : 1 ^{re} visite prénatale Population à risque (<i>i.e.</i> antécédent de syphilis ou d'IST, utilisation de drogue, venant d'une région ou population à forte prévalence) : test répété après 3 mois et à l'accouchement.
France	Code de la santé publique (article R 2122-2) CSHPF (3)	Lors du premier examen prénatal, il est procédé au dépistage de la syphilis 2001	Femmes enceintes	Début de grossesse Renouvelé en cas de comportement à risque.

Dans leur revue de littérature publiée dans le bulletin de l'OMS 2004 dédié à la syphilis congénitale, Sloopjee *et al.* (36) précisent qu'idéalement, toutes les femmes devraient être dépistées lors du premier trimestre avec un TNT, et à nouveau au troisième trimestre, même dans les pays à faible prévalence. Selon eux, l'approche optimale serait de retester les femmes à haut risque ou en zone de forte prévalence à 28 semaines de grossesse et à nouveau plus près de l'accouchement du fait i) que la contamination peut survenir tardivement et ii) qu'une réinfection est possible, particulièrement lorsque les partenaires ne sont pas traités. Au minimum, le but doit être que toutes les femmes bénéficient d'un test en début de grossesse ou au moment de l'accouchement si ce n'est pas le cas.

Tableau 58. Période de dépistage recommandée chez les femmes enceintes.

Moment du dépistage	Pays
1 ^{re} visite prénatale	Canada, France, UK, OMS, USA
3 ^e trimestre	Canada, OMS, USA si groupe à risque
Accouchement	Canada, USA si groupe à risque
Mort-nés + accouchement spontané	OMS, USA
Suivi plus fréquent en cas de comportement à risque	Australie, Canada, France, USA

Conclusion

Une conclusion globale à l'ensemble du chapitre VI est rédigée au paragraphe VI.3.

VI.2. Arguments en faveur et en défaveur du dépistage de la syphilis

VI.2.1. Argumentation de la stratégie recommandée par l'USPSTF 2004 (12,41)

Les recommandations sont :

- 1- Il est fortement recommandé de dépister les sujets à haut risque (grade A).
- 2- Il est fortement recommandé de dépister toutes les femmes enceintes (grade A).
- 3- Il est recommandé de ne pas dépister en routine les personnes n'ayant pas de facteur de risque (grade D).

Les principaux arguments rapportés sont :

- 1- Pour la recommandation n°1 :
 - absence de preuve directe que le dépistage améliore la santé des personnes à haut risque mais preuves suffisantes que les tests de dépistage peuvent détecter correctement la maladie et que les antibiotiques peuvent la guérir ;
 - le dépistage peut comporter des inconvénients comme le coût, des cas de faux positifs à l'origine d'anxiété et de stigmatisation, et les effets secondaires des

- antibiotiques (anaphylaxie, réaction de Jarish Herxheimer) et de la notification (rupture de couples) ;
 - l'USPSTF considère que les bénéfices l'emportent sur les inconvénients.
- 2- Pour la recommandation n°2 :
- existence d'éléments d'observation indiquant que le dépistage universel des femmes enceintes diminue la proportion d'enfants avec des manifestations cliniques de syphilis ;
 - l'USPSTF conclut que les bénéfices du dépistage universel des femmes enceintes dépassent de façon substantielle les inconvénients potentiels.
- 3- Pour la recommandation n°3 :
- vu la faible incidence en population générale et donc le faible rendement du dépistage, l'USPSTF conclut que les inconvénients potentiels (coût d'opportunité, faux positifs, stigmatisation) en population à faible incidence dépassent les bénéfices.

Des précisions sont données sur :

- les populations à risque : hommes homo ou bisexuels ayant des comportements sexuels à haut risque, prostitués, prisonniers ;
- la fréquence de dépistage : aucune preuve ne permet de déterminer la fréquence optimale. La stratégie sera adaptée à l'épidémiologie locale de l'épidémie et aux populations concernées car la prévalence peut varier considérablement entre les régions et les communautés ;
- le cas des patients porteurs d'autres IST : ils pourraient être à risque augmenté de syphilis du fait de comportements sexuels à risque. Cependant, il n'existe pas de preuve en faveur du dépistage systématique de ces patients. Les praticiens doivent donc exercer leur jugement afin de déterminer les patients relevant d'un dépistage en fonction des autres facteurs de risque et de l'épidémiologie locale ;
- les tests utilisés : communément le VRDL ou le RPR suivi d'un test de confirmation à type de FTA-ABS ou de TPPA ;
- les femmes enceintes : elles doivent toutes être testées lors de la première visite prénatale. Pour les femmes à risque un nouveau test au 3^e trimestre et à l'accouchement peut être nécessaire. Un suivi sérologique adapté après traitement est nécessaire.

La revue de littérature 1996-2003 (41) sur laquelle se fondent ces recommandations montre :

- une étude observationnelle suggérant la diminution du nombre de cas de syphilis congénitale avec symptômes cliniques après instauration d'un programme de dépistage universel ;
- une absence d'étude démontrant l'efficacité du dépistage de la syphilis sur des critères de morbi-mortalité ;
- une absence d'étude démontrant l'existence de facteurs de risque pertinents en termes de ciblage du dépistage, mais l'existence d'études épidémiologiques, biaisées, décrivant des populations où l'incidence de la maladie est plus élevée (ces études sont détaillées dans le chapitre spécifique de ce rapport) : hommes homo ou bisexuels avec co-infection par le VIH, populations du sud des États-Unis, sujets de race noire, détenus, prostitués ;
- des études sur les tests (détaillées dans le chapitre spécifique de ce rapport) ;
- l'absence de données permettant de définir les femmes enceintes à risque justifiant d'un suivi sérologique rapproché ;
- concernant la syphilis congénitale :
 - des données d'observation américaines indiquant un taux de mortalité de 6,4 %, et une absence de traitement ou un traitement inadapté dans 87 % des

- cas de syphilis congénitale, un nombre de visites prénatales inversement corrélé à la mortalité,
- parmi les morts, 52 % d'avortements avant 30 semaines incitant à un dépistage précoce au cours de la grossesse,
 - une étude (détaillée dans ce rapport) montrant que 60 % des cas ayant bénéficié d'un suivi prénatal sont évitables,
 - une étude dans une région urbaine à faible prévalence montrant que seulement 56 % des cas probables sont correctement évalués dont 69 % correctement traités,
 - une étude de surveillance retrouvant, chez les femmes traitées, une association entre le titre élevé de VDRL au moment du traitement et de l'accouchement, la précocité du stade de la syphilis, la brièveté de l'intervalle entre le traitement et l'accouchement, un accouchement avant 36 semaines de gestation d'une part et un échec de traitement d'autre part ;
- l'absence de données sur les conséquences sur le couple de la notification ;
 - des études coût-utilité (détaillées dans le chapitre spécifique de ce rapport) ;
 - des études sur l'efficacité des traitements (reprises dans le chapitre spécifique de ce rapport) ;
 - l'absence d'étude sur les effets secondaires et les coûts des traitements.

Les conclusions de la revue de littérature étaient que la recommandation de dépistage des sujets considérés comme à risque et des femmes enceintes était fondée sur les taux de prévalence dans certaines populations, la performance des tests de dépistage et les observations cliniques de l'efficacité du traitement.

VI.2.2. Dépistage en milieu carcéral

Deux publications abordant cette problématique ont été analysées :

En 1996, le CDC, en collaboration avec 5 départements de santé locaux, a lancé une vaste enquête au sein de 35 établissements pénitentiaires (prisons pour adultes et centres de redressement pour adolescents) visant à tester les sujets lors de leur entrée au sein de l'établissement, pour différentes IST dont la syphilis :

- de 1997 à 1999, 23 prisons de 9 comtés ont réalisé 260 253 tests montrant, chez les femmes un taux de TNT positifs de 0,3 % à 23,8 % selon les comtés (médiane 8,2 %), chez les hommes de 1 % à 7,4 % (médiane 2,5 %). Si l'on considère les TNT dont le titre est supérieur à 1/8 (marqueur de syphilis active), les chiffres sont respectivement 0-7,4 % et 0,1-2,9 %. Lorsqu'un TT de confirmation était réalisé, des taux de positivité de 53,3-98,7 % et 21-91,2 % étaient retrouvés, 88,5-100 % et 76,9-100 % pour les TNT > 1/8. Ces titres élevés étaient plus fréquents chez les sujets de plus de 35 ans ;
- de 1996 à 1999, 33 054 tests de syphilis ont été réalisés dans 4 centres de détentions pour mineurs de 2 comtés. Des taux de positivité des TNT de 0,7-1,9 % et 0,2-1,4 % étaient retrouvés respectivement pour les filles et les garçons, 0,2-0,3 % et 0-0,1 % pour les titres élevés.

L'enquête mettait donc en évidence des prévalences élevées de syphilis, notamment chez les femmes, à l'entrée des prisons américaines suggérant, vu les flux importants à l'entrée de ces établissements, un impact important d'un dépistage et d'actions de prévention à ce niveau. Des variations importantes étaient observées d'un comté à un autre.

De telles actions de santé publique paraissent de plus rationnelles auprès de populations i) ayant des comportements à risque, ii) ayant un faible accès au dépistage et aux soins hors de la prison, iii) ayant des conduites à risque au sein de la prison avec risque de transmission au sein de l'établissement. Dans la mesure où de nombreuses personnes sont libérées dans les 48 heures, pour être le plus efficaces, ces actions devraient être menées

dès l'entrée en détention. Les prévalences élevées mesurées constituaient un indicateur à la fois de l'insuffisance de prise en charge de ces populations au sein du système de santé et de l'utilité de mesures lors de l'incarcération. À ce titre le « *council of state and territorial epidemiologists* » avait recommandé en 1998 que les départements de santé prennent contact avec les établissements pénitentiaires pour évaluer les besoins locaux et mettre en place ces dépistages.

Chen *et al.* (168) rapportent les résultats d'une enquête menée de mars 2000 à janvier 2002 auprès de prisonniers volontaires homo ou bisexuels nouvellement incarcérés au sein du département dédié de la prison centrale de Los Angeles. Un taux de détection de 0,3 % était retrouvé. 217 prisonniers faisaient l'objet d'une enquête concernant leurs comportements sexuels. Les données, non comparatives, ne permettaient pas de déterminer si les sujets interrogés présentaient des comportements particulièrement à risque (plus de la moitié déclarait avoir eu au moins 2 partenaires dans les 6 derniers mois, 42 % n'avaient pas utilisé de préservatif lors du dernier rapport et 30 % avaient des antécédents de prostitution). En se fondant sur les résultats obtenus pour d'autres IST dépistées au cours de l'enquête et principalement sur le dépistage du VIH, les auteurs proposaient le développement de services dédiés aux IST (prévention primaire, dépistage, traitement) au sein des prisons américaines.

Au total

Les données américaines indiquent la pertinence d'un dépistage qui serait mené à l'entrée en prison mais également une grande hétérogénéité d'un endroit à un autre. Des données spécifiques françaises sont donc nécessaires pour juger de l'intérêt d'une telle mesure en France qui actuellement n'est pas pratiquée.

VI.2.3. Syphilis congénitale

— *Avis de l'Institut national de santé publique québécois 2006 (34)*

En 2003, le comité consultatif sur les infections transmissibles sexuellement (CCITS) a émis un document traitant des enjeux de santé publique soulevés par la flambée épidémique de syphilis détectée quelques mois plus tôt. Ce document contenait plusieurs recommandations, dont certaines visaient à prévenir la syphilis congénitale. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de déterminer si ces recommandations étaient nécessaires et suffisantes pour prévenir la syphilis congénitale au Québec.

Les recommandations étudiées proposaient :

- que le dépistage systématique de la syphilis à la première visite de grossesse soit fait et qu'il y ait un suivi biomédical approprié des femmes avec un résultat positif ;
- que la recherche systématique du résultat du dépistage au moment de l'accouchement soit faite et, pour celles dont le résultat n'est pas disponible, qu'il y ait analyse immédiate d'un nouveau prélèvement sanguin ;
- que chez les femmes à haut risque chez lesquelles une exposition en cours de grossesse est possible, il pourrait être pertinent de répéter le dépistage vers la 28^e semaine de grossesse.

L'avis de l'INSPQ à ce sujet repose sur :

- 1- l'examen des recommandations québécoises, canadiennes et américaines ;
- 2- la mise à jour de la littérature récente ;
- 3- la consultation d'experts cliniciens, de santé publique et spécialistes de laboratoire.

Les recommandations suivantes ont été émises par consensus :

« Il faut comprendre qu'il sera toujours impossible d'arrêter complètement la transmission de la syphilis aux femmes enceintes et la survenue subséquente de la syphilis congénitale.

Toutefois dans le but d'en prévenir le plus grand nombre possible et devant la convergence des recommandations existantes et des avis formulés par les experts que nous avons consultés, nous croyons non seulement nécessaire d'entériner les recommandations faites par le CCITS en 2003 mais aussi de renforcer celle qui concerne les femmes enceintes à risque plus élevé d'avoir été exposées à la syphilis.

Considérant :

- que le Québec connaît une recrudescence de la syphilis ;
- que les taux d'incidence ne redescendent pas aux planchers d'incidence de la fin des années 90 avant un certain temps ;
- que le nombre de cas féminins a augmenté et que certaines de ces femmes sont en âge de procréer ;
- que le dépistage ciblé sur les facteurs de risque a donné des résultats décevants dans le cadre de la prévention des infections au VIH et de celui de l'hépatite B ;
- que la syphilis est aisément transmissible d'une femme enceinte à son fœtus ;
- que la survenue de la syphilis congénitale peut être facilement évitée par le traitement précoce de la femme enceinte infectée ;
- que la syphilis congénitale est le plus souvent asymptomatique et qu'il n'y a pas de test sérologique suffisamment performant pour établir le diagnostic à la naissance ;
- que la syphilis congénitale mène à une mortalité et à une morbidité importante chez les enfants à naître ainsi qu'à des séquelles importantes ;
- que le traitement des enfants infectés nécessite une prolongation de l'hospitalisation du nouveau-né de près de deux semaines et soumet ceux-ci à des procédures diagnostiques supplémentaires ;
- que le suivi des nouveau-nés atteints s'impose pour une durée pouvant aller jusqu'à 18 mois, et que ce suivi est parfois difficile à compléter ;
- que les lignes directrices canadiennes et américaines préconisent le dépistage universel de la syphilis chez les femmes enceintes ;
- que des dépistages prénataux sont déjà faits dans la majorité des grossesses au Québec et ne représentent pas de coût supplémentaire élevé pour le système de santé ;
- et que les experts sont d'avis qu'il faut être aussi exigeant face à la prévention de la syphilis congénitale qu'à celle de l'infection au VIH, de l'hépatite B, du streptocoque de groupe B ou de la rubéole,

L'Institut national de santé publique du Québec soutient les recommandations suivantes telles qu'émises en 2003 par le comité consultatif ITSS proposant :

- le dépistage systématique de la syphilis à la première visite de grossesse et le suivi biomédical approprié des femmes avec un résultat positif ;
- la recherche systématique du résultat du dépistage au moment de l'accouchement et, chez celles dont le résultat n'est pas disponible, l'analyse immédiate d'un nouveau prélèvement sanguin.

Pour ces mêmes raisons, bien qu'il soit difficile dans certains contextes de documenter le niveau de risque considérant le risque de contracter la syphilis en cours de grossesse, l'Institut national de santé publique du Québec est d'avis qu'il est nécessaire de renforcer la recommandation qui proposait :

« Chez les femmes à haut risque chez lesquelles une exposition en cours de grossesse est possible, il pourrait être pertinent de répéter le dépistage vers la 28^e semaine de grossesse. »

Nous recommandons plutôt que :

- chez les femmes à haut risque chez lesquelles une ou des expositions en cours de grossesse sont possibles, il est pertinent de répéter le dépistage, au besoin plus d'une fois et au minimum une fois vers la 28^e semaine de grossesse et au moment de l'accouchement.

L'institut national de santé publique du Québec recommande aussi que ces recommandations soient réévaluées d'ici deux à trois ans et corrigées, si nécessaire, en fonction de l'épidémiologie de la syphilis et de l'évolution du contexte. »

— *Revue de littérature 1998-2000 du CDC*

Wendel *et al.* (169) indiquent que, même si le rapport coût /bénéfice du dépistage anténatal systématique de la syphilis en situation de basse prévalence de la maladie est contesté au Royaume-Uni (une étude norvégienne a tout de même montré son caractère coût-efficace pour une prévalence de 5/100 000), plusieurs organisations ont conclu que l'alternative, à savoir le dépistage ciblé sur les populations à risque, était d'une part infaisable en pratique et d'autre part ferait économiser peu d'argent au prix de plusieurs cas graves de syphilis congénitale. Ils rappellent qu'une réévaluation de cette stratégie (à 3 tests – 1^{re} visite, 3^e trimestre, accouchement – chez les sujets à risque aux États-Unis), notamment en termes de rapport coût-efficacité, en fonction de l'évolution de l'épidémie de syphilis sera à envisager.

— *Analyse des causes des syphilis congénitales*

cf. paragraphe « Épidémiologie de la syphilis congénitale » III.3.

VI.2.4. Évaluation économique

La littérature internationale nous a permis d'identifier deux types d'évaluations économiques. Celles concernant le dépistage hors grossesse (dépistage prénuptial, personnes incarcérées, recrues militaires) et celles réalisées chez les femmes enceintes (une distinction a été faite en fonction des pays hors ou dans l'OCDE). Aucune étude économique étrangère évaluant l'intérêt du dépistage de la syphilis dans une population à risque n'a été trouvée. Aucune étude économique française publiée n'a été trouvée. Pour la France, une estimation rapide du coût par cas dépisté a été réalisée à partir des données de coût et des données de fréquence pour la population des femmes enceintes et pour la population à risque.

— *Dépistage de la syphilis acquise*

Il existait au début des années 80 des programmes de dépistage de la syphilis en population « générale ». Ces programmes dépistaient des groupes de population, à l'occasion du mariage (examen prénuptial) (170) ou dans le cadre d'une « population captive ». C'était notamment le cas pour les individus ayant un engagement militaire (171) ou les personnes incarcérées (172). Aucune étude française n'a été trouvée.

Le *tableau 59* récapitule les résultats des quatre évaluations économiques trouvées concernant le dépistage de ces populations.

Tableau 59. Évaluation économique des campagnes de dépistage en direction des futurs mariés et des recrues militaires.

	Haskell (170)	Felman 1978 (173)	Clark (171)	Silberstein (172)
Pays	USA	USA	USA	USA
Année	1978	1976	1989-1991	1993-1995
Population	Futurs mariés	Futurs mariés	Recrues militaires	Personnes incarcérées
Test utilisé	VDRL puis FTA-ABS	-	RPR puis FTA	RPR puis FTA-ABS
Nombre de tests	300 000	116 000	1 588 143	18 442
Nombre de cas	35	39	333	257
Incidence	0,012 %	0,033 %	0,021 %	1,4 %
Coût du dépistage (C)	8,5 millions \$ ₁₉₇₅ (Test + visite médicale)	2,3 millions \$ (test + visite médicale)	2,54 millions \$ ₁₉₉₆ (tests + formation du technicien)	181 050 \$ ₁₉₉₄ (test + traitement)
Coût par cas dépisté (syphilis chez l'adulte)	240 000 \$ ₁₉₇₅	60 000 \$ ₁₉₇₆	7 627 \$ ₁₉₉₆	704 \$
Cas de syphilis congénitale évités « Bénéfice » (B)	1 161 000 \$ ₁₉₇₅ (coût évité de prise en charge médico-sociale d'un cas de syphilis congénitale)	Non évalué -	Non évalué 1 445 500 années de service gagnées (coût évité si arrêt du programme de dépistage)	5,65 1 654 134 \$ (coûts de prise en charge et de traitement des cas de syphilis congénitale et de la neurosyphilis) Bénéfice net : 1 473 084 \$ ₁₉₉₄
Dépistage dans cette population	Non	Non	Non car l'absence de screening coûte 3 500 \$ par an.	Oui

À la fin des années 70, aux États-Unis, le coût par cas dépisté du dépistage pré-nuptial de la syphilis était évalué selon les études à 60 000 \$ (173) ou à 240 000 \$ (170). Ce dépistage ne permettait d'éviter qu'un cas de syphilis congénitale pour 300 000 personnes dépistées. Le dépistage pré-nuptial avait été instauré après la Seconde Guerre mondiale, à une époque où l'arrivée du premier enfant était proche de la date du mariage. Le décalage croissant entre date du mariage et date de la première naissance et le nombre croissant de couples non mariés rendaient peu pertinent le dépistage pré-nuptial de la syphilis dans le but d'éviter les cas de syphilis congénitale (170). Par ailleurs, le dépistage pré-nuptial faisait double emploi avec le dépistage de la femme lorsqu'elle était enceinte (173). Les programmes de dépistage pré-nuptial ont donc été abandonnés au début des années 80 aux États-Unis, en raison d'un bénéfice économique net (coût-coûts évités) défavorable.

Le dépistage des recrues militaires aux États-Unis (171) apparaissait également très coûteux pour un nombre de cas dépistés faible. L'arrêt du dépistage (mesuré en termes d'économies

que l'on pouvait reconvertir en années de service supplémentaires) était jugé préférable, d'autant plus qu'il existait d'autres opportunités de dépistage de la syphilis (dépistage opportuniste principalement).

En revanche, la stratégie de dépistage centrée sur les personnes incarcérées (172) permettait d'obtenir un taux de détection élevé (1,4 %) sur une population peu nombreuse. Le bénéfice net (1 473 084 \$₁₉₉₄) était positif. Le résultat de ce travail apparaissait donc clairement en faveur du dépistage ciblé des personnes incarcérées.

Les études économiques mesurant l'intérêt du dépistage en population générale sont peu nombreuses et non comparables. Pour autant, il est possible d'en tirer des conclusions relativement robustes. En effet, les stratégies de dépistage en direction des futurs mariés et des recrues militaires ne sont pas à retenir parce que, dans ces populations, la prévalence est faible (le coût par cas dépisté est donc élevé). De plus, les cas de syphilis congénitale évités sont très peu nombreux, du fait, notamment, de l'écart entre le moment du dépistage et le démarrage d'une grossesse.

En revanche, l'étude étrangère dont nous disposons est en faveur du dépistage chez les personnes incarcérées. L'intérêt économique de ce dépistage ciblé mériterait de faire l'objet d'études en France.

En l'absence de données économiques sur le dépistage des autres populations à risque, il n'est pas possible de conclure sur cette dimension.

— *Syphilis congénitale*

Nous n'avons pas trouvé de données françaises publiées sur l'évaluation économique associée à ce dépistage de la syphilis en France. Quatorze études étrangères (116-121,123,124,174-180) visant à apprécier l'intérêt économique du dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes ont été identifiées. Huit d'entre elles concernaient un pays de l'OCDE (116,117,120,123,124,174-176). La synthèse de ces études figure dans le *tableau 60* pour les pays de l'OCDE et dans le *tableau 61* pour les pays hors OCDE.

Tableau 60. Études d'évaluation économique associées au dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes dans les pays de l'OCDE.

	Kiss 2004 (124)	Williams 1985 (123)	Connor 2000 (120)	Bowell 1989 (174)	Stray-Pedersen 1983 (116)	Kuiper 1999 (175)	Bryce 1981 (176)	Garland 1989 (117)
Pays	Autriche (Vienne)	Grande-Bretagne	Grande-Bretagne	Grande-Bretagne	Norvège	États-unis	Australie, Sydney	Australie, Melbourne
Sources	Déclarations obligatoires	Questionnaire dans hôpitaux spécialisés	Programme national, modélisation	Centre de transf. sanguine région Oxford	Données nationales	Modélisation	Hôpitaux de Sydney	
Années	1988-1999	1981	1997	1983-1987	1979	1995	1975-1979	1981-1987
Test utilisé	VDRL et TPHA	Technique manuelle	Test initial + test de confirmation	TPHA puis RPR	Wassermann CF VDRL, Meinicke flocculation puis TPI ou FTA-ABS	-	RPR puis VDRL et CWR puis RPCFT, FTA-ABS, TPI	RPR et TPHA puis FTA
Population	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes immigrées sans papiers	F. enceintes	F. enceintes
Période	À la naissance	Nc	Première visite prénatale	Nc	Première visite prénatale	Premier et 2 ^e trimestre	Première visite prénatale	Chaque visite prénatale
Nbre de tests effectués	34 000	Nc	744 080	76 519	50 000	26 828	12 222	35 103
Cas dépistés (femmes)	96	141	40	30	10	27	2	8
Taux détection	0,28 %	Nc	0,006 %	0,039 %	0,02 %	0,1 %	0,016 %	0,02 %

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 60 (suite). Études d'évaluation économique associées au dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes dans les pays de l'OCDE.

		Kiss 2004 (124)	Williams 1985 (123)	Connor 2000 (120)	Bowell 1989 (174)	Stray-Pedersen 1983 (116)	Kuiper 1999 (175)	Bryce 1981 (176)	Garland 1989 (117)
Coût médical direct /femme testée		4,7 \$	0,65 £	0,9 £	0,06 £	4,60 \$	-	0,30 \$	1,9 \$
Coût médical direct) /cas dépisté		1 666 \$	Nc	16 393 £	170 £	23 000 \$	-	4 889 \$	9 278 \$
Coût médical direct/cas évité(enfant)		88 888\$	Nc	49 928 £	-	28 750 \$	-	-	-
Coût du dépistage(C)		160 000\$	252 713 £ (y compris transport et frais postaux)	672 366 £	10 500 £	230 000 \$	2 996 400 \$ (évaluation budgétaire coût du programme)	9 778 \$	74 225 \$
Méthode d'évaluation du « bénéfice »	Coûts médico-sociaux évités + perte de productivité Extrapolation à partir de Stray-Pedersen 1983		Coûts évités liés à l'institutionnalisation pendant 65 ans	-	Coûts évités liés à l'institutionnalisation pendant 65 ans(cf.Williams, 1985)	Coûts médico-sociaux évités + perte de productivité	Coûts médicaux évités – Coûts induits par le programme	-	-
« Bénéfice » (B)		396 000 \$	8 322 610 £	-	174 000 £	880 000 \$	Non isolé des autres IST pour syphilis	Nc	Nc
Étude de sensibilité	B/C sur autres provinces 39000\$/160000\$=0,24		B/C sur les coûts, ratios varient de 9,2 à 82,93	Coût, taux de transmission, traitement	Non	B/C sur 2 ^e test au 3 ^e trimestre <1	Sur les coûts rapport B/C varie de 1,5 à 1,9	Non	-
Sensibilité Modifie les résultats ?		Oui	Non	Non	-	Non	Non	-	Oui
Dépistage ?		Non sauf si ciblage	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 61. Etudes d'évaluation économique associées au dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes dans les pays hors OCDE.

	Abyad 1995 (121)	Fonck 2001 (177)	Watson-Jones 2005 (178), Terris- Prestholt 2003 (179)	Jenniskens 1995 (119)	Hira1990 (180)	Phaosavasdi 1987 (118)
Pays	Liban, Beyrouth	Kenya, Nairobi	Tanzanie, Mwanza	Kenya, Nairobi	Zambie	Thaïlande
Sources	Centre d'obstétrique, université de Beyrouth	10 hôpitaux	Hôpital principal	9 centres de santé	6 centres de santé	Dép. obstétrique d'un hôpital + modélisation
Années	1982-1990	1997-1998	1997-1999	1992-1993	1986-1987	1984-1985
Test utilisé	VDRL puis FTA-ABS	RPR test card	RPR	RPR test card	RPR card test + FTA-Abs	RPR + VDRL puis TPHA
Traitement	Pénicilline érythromycine	Benzathine pénicilline 2,4 MU	Benzathine pénicilliné 2,4 MU	Benzathine pénicilline 2,4 MU	Benzathine pénicilline 2,4 MU	Benzathine pénicilline 2,4 MU
Population	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes	F. enceintes + partenaires	F. enceintes + partenaires	F. enceintes
Période de la grossesse	Nc	Visite prénatale	Première visite prénatale	Visite prénatale	Visite prénatale	3 ^e trimestre après test avant 2 ^e semaine de grossesse
Nombre de tests effectués	22 343	27 377	19 878	13 131	5 007	14 000
Nombre de cas positifs dépistés	6	928	1 522	860 femmes + 428 partenaires	-	10
Taux détection	0,27 %	3,4 %	7,7 %	6,5 %	8 %	0,07 %

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 61 (suite). Études d'évaluation économique associées au dépistage de la syphilis chez les femmes enceintes dans les pays hors OCDE.

	Abyad 1995 (121)	Fonck 2001 (177)	Watson-Jones 2005 (178), Terris- Prestholt 2003 (179)	Jenniskens 1995 (119)	Hira 1990 (180)	Phaosavasdi 1987 (118)
Coût médical direct par femme testée	1,58 \$	1,13 \$	1,44 \$	1,52 \$	0,6 \$	14,65 bht
Coût médical direct par cas dépisté	5 883 \$	33,4 \$	Nc	-	-	720 bht
Coût par cas traité	-	37 \$	20 \$	26 \$	-	20 510 bht
Coût par cas évité (enfant)	-	95-112 \$	187 \$	48 \$	12 \$	20 510 bht
Coût du dépistage (C)	-	-	-	20 000 \$	-	205 100 bht
Bénéfice (coûts évités) (B)	-	-	-	-	-	466 112 bht
Rapport bénéfice-coût (B/C)	B/C 300 000/35 301 = 8,49	Nc	C/B 0,56-18,73 \$ par DALY sauvé	Nc	Nc	2,8
Étude de sensibilité	Nc.	Nc	33 \$ par DALY avec taux de détection de 2 %.	-	Non	Comparaison avec un seul dépistage durant la grossesse
Sensibilité modifie les résultats ?	Nc	Nc	Non	-	-	Non
Dépistage ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Méthodologie

Dans ces études, le nombre de cas positifs dépistés était le nombre de cas nécessitant un traitement, afin d'éviter l'apparition d'une syphilis congénitale. Les coûts comprenaient les coûts complets de la campagne, y compris les procédures d'information, les actes médicaux, ainsi que le traitement et le suivi des mères diagnostiquées et de leurs enfants. Les cas évités concernaient à la fois les accouchements prématurés, les mort-nés, et les enfants vivants, souffrant de syphilis congénitale.

Lorsqu'il était calculé (116,118,121,123,124,174,175,178), le rapport « bénéfice »/coût valorisait le bénéfice par les coûts évités liés à la prise en charge des enfants souffrant de syphilis congénitale, aux quels étaient éventuellement ajoutées les pertes de revenu en termes d'années de travail. Une étude évaluait le rapport « bénéfice »/coût d'un test au 3^e trimestre de la grossesse, après avoir pratiqué un test avant la vingtième semaine de grossesse (118). Les coûts pour la famille et le système éducatif étaient parfois intégrés (123). Une étude ne considérait que les coûts médicaux directs (175).

Lorsque le rapport bénéfice/coût était supérieur à 1, le ratio permettait aux auteurs de conclure en faveur du programme de dépistage.

Résultats

Les études effectuées dans les pays européens étaient relativement anciennes, seules trois d'entre elles ayant été réalisées après 1999 (120,124,175). Les résultats de l'évaluation économique apparaissaient dans pratiquement toutes les études (sauf dans l'étude la plus récente menée en 2004 (124)) en faveur du dépistage systématique des femmes enceintes. Ce résultat tenait à deux éléments :

- le très faible coût de l'acte de dépistage, effectué à l'occasion des autres examens prénatals (coût marginal) ;
- le bénéfice (mesuré par les coûts évités) élevé, même avec une prévalence faible, en raison des coûts élevés de prise en charge en institution sur toute la durée de vie des enfants atteints de syphilis congénitale et de la valorisation des éventuelles pertes de productivité (115).

L'argumentaire en termes de coût n'était pas le seul à militer en faveur d'un dépistage étendu de toutes les femmes enceintes. Un paramètre psychologique était à prendre en compte. Les médecins étaient mal à l'aise pour documenter le risque relatif de leurs patientes, et ces dernières se sentaient également mal à l'aise lorsqu'elles se faisaient questionner à ce sujet (34).

Amélioration du rendement

Afin d'améliorer le rendement du dépistage chez les femmes enceintes, une étude anglaise (120) réalisée en 2000 évaluait économiquement le dépistage sur des populations ciblées comparé au dépistage en population générale. Les résultats sont présentés dans le *tableau 62* ci-dessous.

Tableau 62. Analyse coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage des femmes enceintes au Royaume-Uni (120).

	Universel	Région de la Tamise	Population de couleur	Population née hors du Royaume-Uni
Prévalence/1 000 naissances vivantes (IC 95 %)	0,06	0,18	0,62	0,42
Femmes enceintes traitées pour syphilis sur 3 ans (a)	121 (40,3/an)	85 (28,3/an)	85 (28,3/an)	93 (31/an)
Cas de syphilis congénitale évités sur 3 ans (b)	40,4 (13,5/an)	27,2 (9/an)	26,6 (8,9/an)	29,4 (9,8/an)
Pourcentage de femmes détectées par le dépistage et traitées	100	70	70	77
Nombre de femmes à dépister pour détecter une femme à traiter	18 602	6 613	1 907	2 791
Nombre de femmes à dépister pour éviter un cas de syphilis congénitale	55 713	20 665	6 092	8 828
Coût total par an (en £ 2000) (coût médical direct du test et du traitement si test positif) (c)	672 366	190 181	79 428	109 675
Coût par femme dépistée et traitée pour la syphilis (en £ 2000) (c/a)	16 670	6 712	2 803	3 538
Coût par cas de syphilis congénitale évité (en £ 2000) (c/b)	49 928	20 976	8 958	11 191

On constate que le dépistage ciblé diminuait le coût par femme et par enfant dépistés. La stratégie à privilégier dans cette étude était le dépistage des femmes d'ethnie non caucasienne. Les stratégies ciblées ne permettaient toutefois pas de dépister l'ensemble des cas de syphilis (de 9 à 12 femmes par an, atteintes de syphilis, ne seraient pas dépistées, ce qui représenterait 3,7 à 4,6 enfants naissant avec une syphilis congénitale, correspondant à la différence entre les 13,5 cas de syphilis dépistés en universel et les 8,9 à 9,8 cas dépistés dans une population ciblée [cf. *tableau 62* ci-dessus]).

Le coût incrémental par femme dépistée positive dans le programme universel était calculé dans cette étude comme la différence entre le coût total du programme universel et le coût total du programme ciblé, le tout divisé par le nombre de femmes supplémentaires dépistées dans le cas du programme universel (ex. le coût incrémental du programme universel par rapport au programme « région de la Tamise » était de $(672\,366\,£ - 190\,181\,£)/12$). Il était compris entre 40 182 et 60 504 £. Le coût incrémental par cas de syphilis évité (méthodologie identique) était compris entre 104 822 £ et 152 078 £. L'étude concluait cependant en défaveur du ciblage en évoquant le faible coût unitaire du test par grossesse et de l'inacceptabilité sociale d'un programme de ciblage ciblé.

D'après les études étrangères, le dépistage chez les femmes enceintes se justifierait d'un point de vue économique. Cette conclusion vient principalement de la comparaison entre le coût par cas de syphilis congénitale évité qui reste limité [de

28 750 \$ (étude de Stray-Pedersen (116) réalisée en 1983) 88 888 \$ (étude de Kiss réalisée en 2004 (124)] alors que le coût actualisé de prise en charge des enfants atteints en institution spécialisée serait beaucoup plus élevé [174 000 £₁₉₈₅ (Williams 1985) et 159 600 \$ à 203 400 \$ (Stray-Pedersen 1983)](cf. *tableau 60*). Pour autant la robustesse de ces résultats est faible. Les études portent sur un nombre limité d'enfants, elles sont anciennes et les méthodes d'estimation des coûts évités hétérogènes. Il serait donc souhaitable de réaliser des travaux de même nature en France en calculant notamment le bénéfice économique net (coûts évités moins coûts induits) des différentes stratégies de dépistage.

D'après une étude anglaise (120), le dépistage ciblé des femmes enceintes sur les populations à risque permettrait de diminuer sensiblement le coût par cas dépisté. Pour autant, le ciblage suppose d'accepter socialement la naissance de 4 enfants atteints de syphilis congénitale ainsi que le poids économique sur une longue période que représente leur prise en charge dans des institutions spécialisées.

Compte tenu des résultats des évaluations économiques étrangères, le bénéfice économique net (coûts évités – coûts induits par le dépistage) du dépistage des femmes enceintes paraît positif. Il apparaît souhaitable de poursuivre le dépistage de toutes les femmes enceintes en France durant le premier trimestre de la grossesse. Il est également nécessaire d'évaluer l'intérêt d'un dépistage des femmes au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse, ainsi qu'à l'accouchement.

— Coût du dépistage en France

Coût par individu pour le financeur

Le coût total de prise en charge d'un individu pour le financeur (assurance maladie obligatoire et complémentaire, participation financière du patient) comprend trois éléments :

- le coût de la (ou des) consultation(s) ;
- le coût de réalisation de l'examen biologique ;
- le coût du traitement en cas de résultat positif (traitement, consultation, examens biologiques de vérification).

Lorsque le dépistage est pratiqué à l'occasion d'une consultation pour un autre motif (consultation prénatale, dépistage d'une autre IST), on peut raisonner en coût marginal et négliger le coût de la consultation amenant au dépistage, puisque celle-ci aurait eu lieu de toute façon. Ce coût ne peut pas être valorisé en cas de consultation gratuite en Ciddist dont le financement est globalisé.

Le dépistage (B20) s'effectue par deux réactions obligatoires dont au moins une de chaque groupe qui comprennent :

- pour le groupe 1 : VDRL latex, VDRL coloré, VDRL charbon ;
- pour le groupe 2 : TPHA, EIA, FTA-ABS

En cas de réaction positive ou dissociée, un titrage doit être pratiqué sur chaque groupe (cotation B40) Il est à noter que les cotations de dépistage et de titrage ne sont pas cumulables. Ainsi le dépistage, lorsqu'il est négatif, est coté B20 et lorsqu'il s'avère positif sera de fait coté B40.

En cas de réaction positive ou dissociée, d'autres tests de confirmation peuvent être pratiqués (voir partie tests du rapport). Ils sont alors cotés B60 ou B180.

Le *tableau 63* récapitule la cotation à la nomenclature des actes de biologie des différents tests de dépistage de la syphilis.

Tableau 63. Cotation et tarif des différents tests de dépistage de la syphilis.

Test	Cotation	Tarif
Dépistage	B20	5,4 €
Titrage	B40	10,8 €
Test confirmation des IgG par immuno-empreinte ou immuno-blot IgG	B180	48,6 €
En cas de sérologie positive, recherche des IgM	B60	16,2 €
Test de confirmation des IgM par immuno-empreinte ou immuno-blot IgM	B180	48,6 €

Le tableau suivant récapitule le coût par personne pour le financeur du dépistage et de la prise en charge de la syphilis effectuée dans le cadre d'un dépistage en médecine de ville. On fait l'hypothèse que le dépistage est réalisé par deux réactions (groupe 1 et 2) et qu'en cas de résultat positif, un titrage est effectué. On postule que la consultation est effectuée par un omnipraticien secteur 1. En cas de syphilis, une deuxième consultation est nécessaire et donne lieu à la prescription d'un traitement. On postule également que le médecin prescrit 3 examens de vérification associés au résultat du traitement et le fait dans le cadre de deux consultations supplémentaires. L'hypothèse haute correspond à une consultation spécifiquement dédiée au dépistage de la syphilis (cas peu probable en l'absence de signe clinique) et l'hypothèse basse à un dépistage réalisé à l'occasion d'une consultation pour un autre motif.

Tableau 64. Coût par personne du dépistage de la syphilis en fonction des hypothèses retenues (tarifs 2006).

	Hyp. basse Syphilis - -	Hyp. haute Syphilis - -	Hyp. basse Syphilis + +	Hyp. haute Syphilis + +
Consultation 1	-	21 €	-	21 €
Examens biologiques	5,4 €	5,4 €	10,8 €	10,8 €
Consultation 2	-	-	21 €	21 €
2 consultations vérification			42 €	42 €
3 examens biologiques de vérification	-	-	16,2 €	16,2 €
Total	5,4 €	26,4 €	93,15 €	114,15 €

Le coût par personne pour le financeur du dépistage puis du traitement de la syphilis au cabinet du médecin varie entre 5,4 et 114,15 € en fonction des hypothèses retenues.

Coût par cas dépisté en population à risque

Le coût par cas dépisté varie fortement en fonction de l'organisation du dépistage (coût marginal ou non) et de la prévalence dans la population cible. Il est difficile à évaluer, compte

tenu des incertitudes dans les données épidémiologiques. En ne tenant compte que de l'effet immédiat et individuel du dépistage (*i.e.* en négligeant l'effet sur l'épidémie et le taux de recontamination), en négligeant le coût des tests de confirmation et celui lié aux limites de performance des tests, il est toutefois possible de réaliser une estimation basse du coût par cas dépisté en population à risque.

Dans une population à risque (cf. partie épidémiologique) la prévalence est de l'ordre de 1 %. Ces populations sont dépistées soit en médecine de ville soit dans des centres de dépistage. Si l'on postule qu'en l'absence de signes cliniques, ces populations se font dépister la plupart du temps à l'occasion d'un contact médical pour une autre IST ou un autre motif, le dépistage se fait également au coût marginal (c'est-à-dire au coût de la biologie uniquement). Dans cette population à risque, le coût par cas dépisté serait de l'ordre de 540 €. Il n'est pas possible d'estimer, à partir des données connues, le nombre de personnes bénéficiant actuellement de ces tests en France.

Coût par cas dépisté et coût global pour les femmes enceintes

Dans le cas le plus fréquent, le dépistage est effectué chez les femmes enceintes et au coût marginal (5,4 €) (cf. *tableau 60*) puisque réalisé lors de la première consultation prénatale. Dans cette population, la fréquence de la syphilis est faible (de l'ordre de quelques cas pour 100 000). Le coût par cas dépisté est de 108 000 € avec une hypothèse de fréquence de 5 pour 100 000.

Un travail effectué en 2004 dans le cadre du SROS estimait que le nombre de grossesses débutées était compris entre 962 997 et 1 016 496. Pour connaître le nombre de femmes bénéficiant d'un test de syphilis, il faut soustraire à ce chiffre le nombre d'IVG qui est d'environ 200 000 par an (181) ce qui donne entre 762 997 et 816 496 grossesses poursuivies et autant de tests de syphilis.

En retenant ces hypothèses, le coût marginal du dépistage de la syphilis congénitale en France serait donc compris entre 4,1 et 4,4 millions d'€. Ce coût est néanmoins sous-évalué, puisqu'en cas de réaction positive, un titrage doit être pratiqué qui est coté B40 soit 10,8 €. Il n'est cependant pas possible d'évaluer avec précision ce coût car on ne connaît pas le nombre de grossesses dépistées positives. Ce nombre se situerait selon certaines affirmations entre 0,5 et 2,5 % des grossesses, ce qui augmenterait le coût du dépistage de 20 595 € (hyp. basse sur prévalence et nombre de grossesses) à 110 224 € (hyp. haute sur prévalence et nombre de grossesses).

Une évaluation comparable menée au Québec pour 2002 avait montré que le coût du test pouvait être évalué à 9 \$ et portait sur 105 097 grossesses, ce qui représentait un coût total du dépistage inférieur à 1 million de \$ par année.

Compte tenu des hypothèses sur la prévalence de la syphilis en population générale et dans les populations à risque, le coût médical direct par cas dépisté d'une personne à risque s'établirait à 540 €, et à 108 000 € pour une femme enceinte. Pour l'instant seul le coût médical direct total du dépistage des femmes enceintes a pu être estimé (de 4,1 à 4,4 millions d'euros par an). Il devrait être comparé à son « rendement », mesuré par le nombre de cas de syphilis congénitale évités. En France, ces données ne sont pas disponibles. Par ailleurs, le dépistage de l'ensemble des femmes enceintes n'apparaît pas complètement efficace puisque chaque année une vingtaine de cas codés « syphilis congénitale » dans le PMSI sont pris en charge dans les hôpitaux (cf. étude de l'InVS en cours).

VI.3. Conclusion sur l'opportunité du dépistage de la syphilis

Recommandations internationales

Concernant la syphilis acquise, les recommandations provenant de pays développés comparables à la France préconisent toutes un dépistage ciblé sur des populations à risque. Aucune ne recommande un dépistage universel. La définition des populations à risque est assez variable d'un pays à l'autre. Font consensus le dépistage des hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes et celui des partenaires sexuels des cas diagnostiqués. D'autres populations sont retenues ou non selon les pays : travailleurs du sexe, toxicomanes, personnes ayant une autre IST, personnes incarcérées ou vivant en milieu fermé (hôpitaux psychiatriques), migrants ou touristes sexuels provenant de zone de forte prévalence, SDF. Pour la plupart des recommandations, la fréquence des tests doit dépendre du degré d'exposition de la population concernée et aucune recommandation précise ne peut être donnée.

Concernant le dépistage des femmes enceintes, les recommandations provenant de pays développés comparables à la France préconisent toutes un dépistage systématique lors de la première visite de suivi prénatal, quel que soit le niveau de risque de la patiente. Un renforcement du dépistage chez les femmes à risque est préconisé aux États-Unis, au Canada, en Australie ainsi que dans le dernier avis du CSHPF de 2001. Les modalités de ce renforcement peuvent varier d'une recommandation à l'autre : test au troisième trimestre (et plus précisément à la 28^e semaine pour le CDC afin de permettre une durée de traitement de 1 mois avant l'accouchement) et/ou à l'accouchement. L'accouchement est également considéré comme l'occasion de vérifier l'existence d'une sérologie syphilitique dans le dossier obstétrical et de la réaliser si celle-ci fait défaut. Une notification particulièrement soigneuse des partenaires est préconisée par certaines recommandations, afin d'éviter le risque de réinfection, ainsi qu'un suivi sérologique minutieux. La réalisation d'une sérologie syphilitique chez les femmes ayant des antécédents d'avortement spontané ou d'enfant mort à la naissance est préconisée par l'OMS. La définition des femmes à risque n'est pas fournie ce qui laisse penser qu'il s'agit des femmes ayant les mêmes comportements que ceux identifiés pour la syphilis acquise.

Argumentation des recommandations

Concernant la syphilis acquise, les recommandations de dépistage ciblé sur les populations à risque sont fondées sur une appréciation qualitative de la situation car :

- 1- il n'existe pas de preuve directe de l'efficacité du dépistage des personnes à haut risque sur des critères de morbi-mortalité ;
- 2- Une modélisation du dépistage permettant d'évaluer son efficacité et son efficience n'est pas disponible et ne paraît pas faisable du fait de la grande complexité de la maladie et des nombreuses données manquantes sur le plan épidémiologique (à titre d'exemple : proportion de chancres cachés et visibles, proportion de patients exprimant des signes secondaires et tertiaires, taux de consultations spontanées pour ces signes quand ils sont visibles, performance diagnostique des praticiens dans ces contextes cliniques, taux de recontamination après traitement, fréquence et gravité des complications dans le contexte actuel de prise fréquente d'antibiotique, prévalence de la maladie et de ces différentes phases dans les différentes populations à risque, fréquence et gravité des complications liées au diagnostic et au traitement, taux de contamination par partenaire et durée des différentes phase, etc.).

La balance entre le bénéfice et le risque fait intervenir :

- le bénéfice lié au traitement des cas dépistés du fait de l'existence de tests de dépistage et de traitements ayant fait la preuve de leur efficacité (ces deux points sont détaillés dans les chapitres spécifiques du rapport). Comme indiqué dans le chapitre « Histoire de la maladie », ce bénéfice est à la fois individuel (prévention des complications) et collectif (contrôle de l'épidémie avec sa dimension de prévention des cas de syphilis congénitale) ;
- les inconvénients liés i) au coût nécessaire au dépistage, ii) aux cas inévitables de faux positifs, d'autant plus fréquents que la prévalence de la maladie dans la population testée est faible et à l'origine d'une exposition inutile aux inconvénients du diagnostic et du traitement (cf. les trois points suivants), iii) à la stigmatisation et à l'anxiété liées au diagnostic, iv) aux effets secondaires des antibiotiques (anaphylaxie, réaction de Jarish Herxheimer, non quantifiable en l'état actuel des connaissances) et v) aux effets indésirables de la notification des partenaires (effets sur le couple, non quantifiables en l'état actuel des connaissances).

De manière consensuelle, en France et dans les pays comparables, cette balance est considérée comme favorable en population à risque et comme défavorable en population générale du fait de la faible prévalence de la maladie (trop faible efficacité du dépistage, cas trop nombreux de faux positifs exposés inutilement aux inconvénients du traitement et de la notification). Les études menées aux États-Unis et indiquant un coût élevé, inopportun, par cas dépisté dans le cadre du dépistage prénuptial et lors du recrutement militaire renforcent cette appréciation.

L'hétérogénéité des recommandations en termes de définition des populations cibles s'explique par l'absence d'étude épidémiologique permettant de définir les facteurs de risque de façon satisfaisante. Ces recommandations sont donc fondées soit sur l'avis d'experts soit sur des études épidémiologiques descriptives rapportant des populations où l'incidence de la maladie est élevée. Les données étrangères dans ce domaine posent de plus un problème d'extrapolabilité à la situation française. Cette dernière est analysée dans le chapitre « épidémiologie » et indique un manque de données dans les populations à risque potentiel autres que les hommes ayant des rapports avec les hommes. À cet égard, des études menées notamment chez les travailleurs du sexe et dans les prisons seraient informatives quant à l'opportunité de dépister ces populations.

Concernant la syphilis congénitale :

1- les arguments du dépistage de la syphilis chez l'ensemble des femmes enceintes sont les suivants :

- le contexte épidémiologique actuel : il est caractérisé par une recrudescence de la syphilis, dont les taux d'incidence ne redescendront probablement pas aux faibles niveaux des années 90 avant plusieurs années et par un risque de transfert de l'épidémie de la population la plus à risque (hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes) vers la population hétérosexuelle et donc les femmes en âge de procréer ;
- une gravité importante et évitable : la transmission matern-foetale de l'infection, notamment en cas de syphilis précoce chez la mère, est fréquente et présente une extrême gravité, tant en termes de mortalité foetale et néonatale que de morbidité infantile exposant à des séquelles importantes. Ces complications sont facilement évitables par le dépistage et le simple traitement antibiotique de la mère, s'il est institué suffisamment tôt ;

- les caractéristiques de la maladie : le caractère fréquemment asymptomatique de la syphilis maternelle (cf. cas de la syphilis acquise) mais également de la syphilis congénitale pour les fœtus survivant à l'infection intra-utérine explique les limites d'une simple approche diagnostique ;
- les données de coût : des études étrangères suggèrent que le bénéfice économique net du dépistage de l'ensemble des femmes enceintes, par un dépistage unique au cours de la grossesse, est positif favorable (avec un intervalle de variation très important d'une étude à l'autre), y compris dans des situations de basse prévalence comme cela est le cas chez les femmes enceintes non à risque. Ce résultat s'explique par le coût élevé de la prise en charge des enfants survivant avec des séquelles et par le faible coût marginal du dépistage du fait qu'il s'intègre dans un dispositif de suivi prénatal préexistant. La prise en compte dans le raisonnement des vies sauvées grâce au dépistage renforcerait cette conclusion ;
- le manque de pertinence de l'approche ciblée : une approche ciblée sur les femmes présentant des facteurs de risque se heurte à deux inconvénients :
 - perte d'efficacité liée à :
 - la difficulté de définir correctement, en l'état des connaissances épidémiologiques, la population cible (antécédents de syphilis ? ou d'autres IST ? toxicomanie ? travailleurs du sexe ? migrants ?),
 - le risque de non-réalisation de ce dépistage par les professionnels du fait de son caractère non systématique,
 - le surcoût lié à la survenue de quelques cas de syphilis congénitale supplémentaires dépasse probablement l'économie liée à la non-réalisation des tests à l'ensemble de la population, comme le suggère une étude britannique. Cette stratégie serait par ailleurs mal acceptée socialement ;
- le principal inconvénient de ce dépistage est lié à la limite de tout dépistage en population à basse prévalence (cette dernière est ici de l'ordre de quelques cas pour 100 000 femmes enceintes) : la genèse de très nombreux faux positifs des tests, du fait de leurs limites intrinsèques en termes de spécificité avec pour conséquence l'exposition inutile de sujets sains aux inconvénients du diagnostic et du traitement listés ci-dessus (stigmatisation, effets sur le couple, effets secondaires du traitement). Ces inconvénients sont liés au fait que pour la syphilis, les tests de dépistage et de diagnostic sont identiques et qu'un test bactériologique de certitude n'existe pas.

2- Les arguments en faveur de la réalisation du test lors de la première visite prénatale sont les suivants :

- la majorité des infections fœtales survient après 4 mois de grossesse, même si la transmission du tréponème au fœtus peut être plus précoce ;
- selon des données observationnelles américaines, la moitié des avortements surviendrait avant 30 semaines de grossesse.

Ainsi, un dépistage précoce au premier trimestre permettrait-il de prévenir la majorité des cas lorsque la mère est infectée avant la grossesse ou précocement au cours de la grossesse. Cela explique la recommandation consensuelle d'un test lors de la première visite prénatale.

3- Arguments en faveur du renforcement du dépistage chez les femmes à risque :

- Selon des données américaines obtenues à partir d'une population à risque (une étude française est actuellement menée sur ce thème en France par l'InVS), les causes de syphilis congénitale, malgré la mise en place du dépistage, sont :

- des problèmes de diagnostic liés soit à l'absence de dépistage du fait de l'absence de suivi prénatal, soit à une contamination ou une recontamination après la réalisation du dépistage du premier trimestre ;
- des problèmes de prise en charge soit en termes de traitement (absence de traitement quand la patiente est perdue de vue, traitement inadapté à la grossesse, notamment en cas d'allergie à la pénicilline, traitement de trop courte durée avant l'accouchement), soit en termes de suivi sérologique (cas de réinfection et d'échec du traitement).
- Des mesures susceptibles de prévenir ces échecs du dépistage relèvent donc du renforcement de ce dernier par :
 - la répétition du dépistage au cours de la grossesse, notamment au cours du 3^e trimestre et suffisamment précocement pour permettre dans la plupart des cas un traitement complet avant l'accouchement (à 28 semaines de grossesse selon le CDC pour permettre un traitement de 30 j) ;
 - la répétition du dépistage lors de l'accouchement ;
 - la vérification lors de l'accouchement qu'un dépistage a été réalisé au cours de la grossesse et sa réalisation si ce n'est pas le cas ;
 - la mise en place des mesures nécessaires à l'information des professionnels sur les modalités correctes de traitement, notamment en cas d'allergie à la pénicilline (désensibilisation), de notification des partenaires, de suivi et de conseil des patientes en termes de prévention primaire.
- D'autres mesures utiles dépassent la question du dépistage de la syphilis. Il s'agit de la mise en œuvre de moyens permettant d'améliorer l'accès au suivi de la grossesse pour les populations défavorisées et/ou la réalisation de sérologies lors de tout contact avec le système de santé chez les femmes enceintes non suivies, problématique dépassant le cadre de ce rapport.

Au total, l'appréciation portée sur l'opportunité de dépister la syphilis repose sur une analyse qualitative tenant compte de la performance satisfaisante des tests de dépistage, des observations cliniques de l'efficacité du traitement, de la prévalence de la maladie dans certaines populations et de la gravité et du coût de prise en charge de la maladie chez la femme enceinte. Il n'existe pas de preuve de son efficacité émanant d'essai contrôlé ou de modélisation.

Du fait de la faible prévalence de la maladie (de l'ordre de 1 % en population à risque et de l'ordre de quelques cas pour 100 000 chez les femmes enceintes), le risque inhérent à tout dépistage de générer des faux positifs est élevé dans le cas de la syphilis. C'est la raison pour laquelle, malgré des limites méthodologiques fortes, une modélisation de l'efficacité des tests a été réalisée afin de fournir un ordre de grandeur du nombre de faux positifs générés et de proposer une optimisation de la stratégie sérologique.

L'analyse de la littérature internationale montre que de façon consensuelle au sein des pays développés comparables à la France, le dépistage des sujets considérés comme à risque et des femmes enceintes est considéré comme opportun, ce dernier pouvant être renforcé chez les femmes à risque.

L'évolution de l'épidémiologie de la syphilis est susceptible de rendre nécessaire une réévaluation de ces recommandations.

VII. ÉVALUATION DE L'ORGANISATION DU DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS

VII.1. Le cas de la France

VII.1.1. Organismes effectuant le dépistage des IST

— *Historique*

Les dispensaires anti-vénériens

L'article 37 de la loi n°83-663 du 22 juillet 1983 attribuait aux départements la compétence en termes de lutte contre les « fléaux sociaux » que sont la tuberculose et les maladies vénériennes (dont la syphilis). L'article 40 conférait le statut de services départementaux aux dispensaires anti-vénériens (DAV) (182). Ces derniers avaient en charge à la fois la prophylaxie et le traitement ambulatoire et pratiquaient le dépistage, le diagnostic et le traitement ambulatoire de la syphilis de façon gratuite mais non anonyme.

Les consultations de dépistage anonyme et gratuit

Face à l'émergence du VIH, l'État a créé un dispositif de dépistage spécifique pour cette infection. Ont ainsi été créées en 1988, dans chaque département, sous la responsabilité du préfet, les consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG). Ces CDAG étaient soit hospitalières soit adossées aux DAV (183). Les dépenses des CDAG étaient assurées à 85 % par l'Assurance maladie et à 15 % par l'État.

Les CDAG ont fait l'objet de modification de textes en 1999 et 2000 :

- Le décret n°2000-763 du 1^{er} août 2000 précise que peuvent être désignés pour effectuer les consultations :
 - 1° les établissements de santé mentionnés à l'article L. 6112-2 du Code de la santé publique, c'est-à-dire les établissements assurant le service public hospitalier ;
 - 2° les dispensaires anti-vénériens (DAV) qui sont mentionnés à l'article L.1423-2 du code de la santé publique.
- Leur mode de financement a été modifié soit par dotation globale si elles étaient hospitalières soit entièrement par l'Assurance maladie si elles étaient gérées par le conseil général (ONDAM soin de ville).
- Un arrêté du 3 octobre 2000 a étendu leur compétence à l'hépatite B et C.

À la suite de la recrudescence de la syphilis en 2002, à Paris, le ministère de la Santé a incité les CDAG à pratiquer le dépistage de la syphilis de manière anonyme et gratuite. Les CDAG n'ont pas dans leurs attributions l'activité de dépistage de la syphilis. Cependant, il n'y a pas d'obstacle réglementaire à ce que le dépistage anonyme et gratuit de la syphilis soit effectué en CDAG dès lors que le financement en est assuré par les conseils généraux (la mairie pour ce qui est de la ville de Paris). Seules les CDAG non DAV ou CDAG hors consultation IST étaient concernées, les DAV et les consultations IST pratiquant déjà ce dépistage.

Limites de l'ancien dispositif

En 2003 l'Igas avait relevé l'incohérence du dispositif en place, puisque la lutte contre les maladies vénériennes relevait des départements et la lutte contre le sida de l'État alors même que les populations concernées étaient en partie les mêmes (182).

Par ailleurs, il apparaissait que les départements exerçaient de manière inégale leurs compétences ; ainsi un rapport de la Drees avait montré qu'en 1997 treize départements n'avaient pas de lieu de consultation pour les maladies sexuellement transmissibles (184), les missions étant alors assurées le plus souvent par un service hospitalier.

Les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST

Une modification législative a donc été introduite à travers la loi n°2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales. Son article 71 procède à une nouvelle rédaction de l'article L. 3121-1 du Code de la santé publique avec pour objectif une recentralisation des compétences en matière de lutte contre les IST. Le fondement de cette recentralisation était de définir une politique nationale cohérente et d'assurer une mise en œuvre locale homogène des priorités définies au niveau national (185).

L'article 71 dispose que la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine et contre les infections sexuellement transmissibles relève de l'État. Le dispositif des CDAG n'est pas remis en question. Les collectivités territoriales, si elles le souhaitent, peuvent continuer à exercer des activités dans le domaine des IST, mais elles doivent conclure une convention avec l'Etat. Par ailleurs, il est précisé que les activités de prévention, de dépistage, de diagnostic et de traitement ambulatoire des IST sont gratuites et anonymes, quand elles sont exercées par les établissements ou organismes habilités ou relevant d'une collectivité locale.

La circulaire interministérielle DGS/SD5A/SD5C/SD6A n°2005-220 du 6 mai 2005 (185) précise que la lutte contre les IST est à présent réalisée dans des centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (Ciddist), soit par des établissements ou des organismes agréés, soit par une collectivité territoriale

Le décret n°2005-1608 du 19 décembre 2005 précise ainsi que les activités de lutte contre les IST peuvent être exercées :

1° par les établissements de santé mentionnés à l'article L. 6112-2 du Code de la santé publique c'est-à-dire les établissements assurant le service public hospitalier ;

2° par les centres de santé mentionnés à l'article L. 6323-1 lorsqu'ils sont gérés par les organismes à but non lucratif. Les centres de santé assurent des activités de soins sans hébergement et participent à des actions de santé publique, ainsi qu'à des actions de prévention et d'éducation pour la santé et à des actions sociales. Ils sont créés soit par des organismes à but non lucratif, soit par des collectivités territoriales.

Les collectivités qui souhaitent garder leur compétence n'ont pas besoin d'être habilitées et gardent leur financement (dotation de décentralisation DGD) mais doivent passer une convention avec l'État.

Ailleurs, la demande d'habilitation doit être adressée au préfet du département où se situera le Ciddist. Lorsque la demande est présentée par un établissement de santé, le préfet se prononce après avis du directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation. L'habilitation est accordée pour une durée de 3 ans et les établissements fournissent annuellement au préfet du département un rapport d'activité et de performance. Les Ciddist sont financés par une subvention donnée par la DDASS après convention

Au niveau de leurs missions, les Ciddist doivent assurer les activités de prévention, de dépistage, de diagnostic et de traitement ambulatoire des IST de manière gratuite et anonyme.

Les dispositions de ce décret sont entrées en application à compter du 1^{er} janvier 2006.

Parallèlement, l'activité de dépistage opportuniste de la syphilis, et plus généralement des maladies vénériennes, est exercée dans les centres de planification et d'éducation familiale (décret n°92-784 du 6 août 1992) notamment pour les grossesses.

Enfin, les médecins libéraux et hospitaliers peuvent également proposer le dépistage de la syphilis à leurs patients dans le cadre des examens prénuptiaux, prénataux ou du dépistage de populations à risque.

Le *tableau 65* récapitule les organisations et les modalités du dépistage de la syphilis en France et compare l'ancien dispositif au nouveau.

Conclusion

En France, le dépistage de la syphilis peut être réalisé :

- dans les Ciddist. Ces derniers se mettent en place depuis le 1^{er} janvier 2006, en remplacement des anciens DAV, et devraient, à terme, mettre à disposition de la population une structure de dépistage anonyme et gratuit dans chaque département. La localisation et l'organisation du Ciddist peuvent varier d'un département à l'autre (ancien DAV, service hospitalier, centre de santé) ;
- dans les CDAG non adossées à un Ciddist ou à une consultation IST. Bien que cette activité ne relève pas de leur mission, rien ne s'oppose à ce qu'un dépistage de la syphilis y soit pratiqué dès lors que le financement en est assuré à partir de ressources destinées aux Ciddist ;
- dans les centres de planification familiale, de manière gratuite ;
- dans les établissements de santé et dans le cadre de consultations médicales, notamment lors du suivi de la grossesse et lors des consultations prénuptiales (la sérologie n'y est plus obligatoire) mais également lors de tout contact avec le système de santé quel qu'en soit le motif lorsque le médecin considère que le sujet mérite d'être dépisté.

Tableau 65. Organismes assurant le dépistage de la syphilis dans l'ancien et le nouveau dispositif.

Organisations	Ancien dispositif			Nouveau dispositif	
	Paiement	Anonymat	Financement	Appellation	Modification par rapport à l'ancien dispositif
Établissements de santé	Payant sauf si examen prénatal	Non anonyme	Assurance maladie - paiement à l'acte si consultation externe - DGF hospitalière si hospitalisation	Établissement de santé non agréé Ciddist Établissement de santé habilité Ciddist Ciddist	Pas de changement sauf T2A Financement par subvention convention avec la DDASS
DAV	Gratuit	Non anonyme	DGD	Ciddist Ciddist	- Anonymat - Convention avec DDASS et financement par la DGD
DAV-CDAG	Gratuit	Anonyme Non anonyme (IST)	DGD et Assurance maladie (ONDAM soin de ville)	Ciddist CDAG	- Convention avec DDASS et financement par la DGD et l'AM
Centres de santé	-	-	-	Ciddist	- Participe au dépistage des IST de manière anonyme et gratuite - Convention avec DDASS et financement par subvention DDASS
Centres de planification familiale	Gratuit	Non anonyme	Conseil général	Centres de planification familiale	Pas de changement
Médecine de ville	Payant sauf si examen prénatal	Non anonyme	AM, paiement à l'acte	Médecine de ville	Pas de changement

VII.1.2. Stratégie de dépistage opportuniste de la syphilis

— *Dépistage obligatoire*

D'un point de vue légal, le dépistage de la syphilis est obligatoire pour :

- les donneurs de sang ou d'organes (décret n°2003-1153 du 28 novembre 2003) ;
- les femmes enceintes à qui l'on pratique systématiquement un test de dépistage durant le premier trimestre de la grossesse (Code de la santé publique, article R 2122-2).

Le dépistage prénuptial est aujourd'hui proposé mais non obligatoire (186). Il faisait partie des bilans prénuptiaux avant la loi de 1992 – décret n°92-143 du 14 février 1992. Aucune donnée sur la fréquence de réalisation de ce dépistage prénuptial n'a pu être trouvée pour la France.

— *Dépistage opportuniste*

Structures de dépistage à disposition

Un dépistage des personnes à risque peut être pratiqué dans les Ciddist (anonyme et gratuit), dans certaines CDAG (anonyme et gratuit), dans les centres de planification familiale (nominatif et gratuit), ou à l'occasion de tout contact avec le système de santé (nominatif et payant).

Sensibilisation de la population cible

Dans les recommandations émises en 2001, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) (3) précisait que pour chaque population à risque il convenait de définir les messages appropriés. En effet, dans un contexte de dépistage opportuniste, ciblé sur des populations à risque, le taux de participation dépend de la sensibilisation des sujets à risque visant à inciter les individus susceptibles de bénéficier du dépistage à venir se faire dépister. C'est dans ce cadre que les campagnes de sensibilisation et les actions d'éducation menées par l'Inpes ont été mises en place.

Il faut noter, dès à présent dans cet argumentaire la difficulté d'aborder isolément la problématique de la sensibilisation au dépistage. En premier lieu, parce que cette dernière s'intègre dans une stratégie plus globale de communication vis-à-vis de la syphilis intégrant à la fois des messages de prévention primaire (comment ne pas contracter la syphilis), de prévention secondaire (quand aller se faire dépister) et de prévention tertiaire (quels signes d'appel doivent faire consulter pour éviter les complications). En second lieu, parce que la communication vis-à-vis de la syphilis s'intègre elle-même dans une stratégie plus globale concernant d'une part les IST, d'autre part la population homosexuelle.

Sensibilisation des professionnels de santé

Dans les structures dédiées (Ciddist, CDAG), la circulaire DGS/DHOS/SD6A/E 2 n°2004-371 du 2 août 2004 (187) précise les modalités d'organisation du dépistage de la syphilis. Chaque consultant doit, lors de son entretien individuel, recevoir une information et un conseil personnalisés relatifs aux expositions sanguines et sexuelles, ainsi que sur les moyens de prévention. Ainsi les consultations pour le dépistage du VIH sont utilisées comme moyen de sensibilisation aux IST en général. En particulier, un dépistage de la syphilis doit être conseillé aux personnes homosexuelles et hétérosexuelles ayant des partenaires sexuels multiples, et/ou une maladie sexuellement transmissible récente. Ce dépistage doit

être réalisé, soit dans le cadre de la CDAG, soit en accord avec le conseil général, en orientant la personne vers un dispensaire anti-vénérien (nouvellement Ciddist).

La stratégie de dépistage opportuniste de la syphilis en France repose donc fortement sur le dépistage opportuniste dans des centres dédiés. Or, le rapport de l'Igas (182) citant une étude ancienne (1978) rapportait que 80 % des cas de gonococcies et de syphilis étaient diagnostiqués hors des structures IST, par des médecins libéraux. La sensibilisation, l'information, la formation des médecins exerçant dans les structures non dédiées apparaissent donc comme un élément important du dispositif afin que ces derniers proposent le dépistage dans les situations à risque appropriées. Cet élément a été pris en compte dans les dernières campagnes de sensibilisation réalisées par l'Inpes (cf. *infra*).

— *Campagnes d'information et d'incitation au dépistage en direction des hommes homosexuels*

Elle illustre l'intrication entre prévention primaire, secondaire et tertiaire au sein de ce type d'action.

Depuis 2001 des actions de prévention des IST et du VIH sont menées en parallèle auprès de la population générale avec des actions spécifiques auprès de certains groupes (par exemple jeunes, migrants). Un document de quatre pages de la collection « Repère pour la pratique » sur le dépistage des IST et du VIH a été diffusé aux médecins en juin 2005 pour les sensibiliser au diagnostic de ces affections.

Différents documents sont édités et très largement diffusés (affiches, petits livres des IST, livrets bilingues destinés aux migrants, etc.).auprès des populations homosexuelles des actions sont menées : à titre d'exemple des affichettes sont posées et des cartes distribuées dans les établissements gays et les CDAG ; les campagnes actuelles d'information sont plus particulièrement interactives et véhiculées par le Net sur les sites Internet de rencontres homosexuelles.

La syphilis est une des thématiques mises en exergue dans les campagnes d'information plus globales de prévention des IST en direction des populations homosexuelles. Ainsi :

- elle a été abordée dans la série sitcom E-vonne, diffusée sur Internet et sur Pink TV en 2003 et 2004 ;
- elle est abordée dans le roman photo "nous tous" diffusé dans les établissements gays et sur Internet (www.nous-tous.com) et aujourd'hui repris également sur Pink TV ;
- elle est évoquée parmi les autres IST sur le site d'information spécifique aux populations homosexuelles www.havefun.fr ;
- une affiche spécifique a été créée en 2005 parmi la série de 6 affiches sur les IST destinées aux établissements de rencontres ; sa diffusion se poursuit.

Trois campagnes d'alerte syphilis ont été réalisées en France par l'Inpes. La première, en 2002, est celle décrite en détail ci-dessous. Une deuxième a été menée en 2003 et une troisième en 2004.

Contexte

En 2000 un nombre inhabituel de cas de syphilis ont été diagnostiqués dans un DAV parisien sur une durée de 6 semaines ; ces cas ont été signalés à l'InVS car cette augmentation brutale laissait supposer la possibilité d'une résurgence de la maladie. Suite à

cette alerte, l'InVS a organisé en 2000 un réseau de surveillance, d'abord localisé à Paris puis étendu en juin 2002 à une vingtaine d'autres villes françaises¹.

Organisation de la campagne

Parallèlement à la surveillance, une campagne d'information et d'incitation au dépistage de la syphilis à Paris a été organisée conjointement par la Direction générale de la santé, la DDASS, la Mairie de Paris et l'Inpes (47,188). Elle s'est déroulée du 15 mai au 30 septembre 2002. La campagne a ensuite été poursuivie jusqu'en mai 2003. La campagne a principalement concerné Paris, mais certaines actions ont eu d'emblée une couverture nationale : par une lettre du 13 novembre 2002 (183) dont l'objet était d'informer les préfets de département et de région, le directeur général de la santé présentait la campagne nationale de lutte contre la syphilis et appelait les responsables locaux à relayer ces actions dans leur département ou région, si des cas de syphilis avaient été recensés.

La campagne reposait sur les acteurs associatifs de prévention des IST, les CDAG, les DAV et les professionnels de santé (médecins parisiens et biologistes). Le public ciblé était les hommes homo ou bisexuels. L'objectif était de limiter la propagation de l'épidémie de syphilis à d'autres populations, et d'éviter son extension géographique (188). Le dispositif s'intégrait dans un ensemble d'actions concernant l'infection VIH/sida et les hommes homosexuels.

Trois types d'action ont été mis en œuvre :

- **Mobilisation et information des professionnels de santé**

- Un dépliant d'information intitulé « Alerte Syphilis à Paris » a été adressé à l'ensemble des médecins parisiens (généralistes et spécialistes) avant le début de l'action. Son contenu synthétisait l'épidémiologie, la clinique, le dépistage et le traitement de la syphilis (188).
- La Société française de dermato-vénérologie a proposé une formation à l'hôpital Saint-Louis aux médecins des 11 CDAG et aux médecins des réseaux (association des médecins gays, Réseau parisien des médecins de ville -Rezo 85-, Paris Nord, Rive Gauche), ainsi qu'aux médecins des centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) (188). Un CD-Rom sur la syphilis était disponible gratuitement.
- Un document « Etat de santé » (189) publié par le ministère de la Santé et consacré à la syphilis a été envoyé en février 2002 à tous les médecins exerçant sur le territoire français (183). Ce document recommandait le dépistage des patients à risque c'est-à-dire : les homosexuels masculins, les détenus ou personnes venant de séjourner en prison, les toxicomanes actifs, les migrants provenant d'une zone d'endémie (Afrique subsaharienne, États de l'ex-URSS, Asie), les personnes ayant des partenaires multiples.

- **Action d'information et d'incitation au dépistage dans les établissements gays et mobilisation des associations**

Trois actions ont été entreprises à ce niveau :

- L'Équipe mobile d'information et de prévention santé (EMIPS)² est intervenue auprès des établissements gays adhérents au Syndicat national des

¹ Aix-en-Provence, Argenteuil, Bobigny, Bordeaux, Denain, Gonesse, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Quimper, Perpignan, La Roche-sur-Yon, Saint-Nazaire, Toulouse, Villeneuve-Saint-Georges, Valenciennes et dans les villes ou départements dans lesquels seraient recensés des cas de syphilis.

Établissements gays (SNEG) pour délivrer une information sur la syphilis ainsi que dans les associations AIDES et le Kiosque Info Sida (188).

- Les médecins de VIH info soignants ont formé une centaine d'écouterants de Sida info service sur leurs 4 pôles (188).
- L'Inpes (188) a distribué du 14 mai au 30 juin 2002 dans les lieux et établissements de rencontres 340 000 cartes type « carte de visite » qui informaient sur les caractéristiques de la maladie, son mode de transmission, son traitement et qui incitaient au dépistage systématique. Cette carte était remise systématiquement à chaque client d'un des 38 établissements ayant participé à l'opération soit à l'entrée, soit lors de l'achat d'une consommation et était donnée par les associations sur les lieux extérieurs. Un dépliant triptyque (155 000 unités), qui détaillait les informations contenues dans la carte, incitait fortement au dépistage et indiquait les coordonnées des CDAG/DAV parisiens, était distribué. Une affichette (2 500 exemplaires) a également été réalisée ; elle incitait de la même manière au dépistage.

- **Mise en place d'un dépistage anonyme et gratuit dans les 11 CDAG parisiens**

Habituellement seuls les 9 DAV réalisaient ces tests. Dans le cadre de la campagne de dépistage, le test TPHA/VDRL était proposé systématiquement à toutes les personnes s'adressant aux 11 CDAG parisiens et ayant les caractéristiques suivantes (188) :

- séropositifs au VIH ;
- ayant eu un rapport homosexuel ;
- hétérosexuels ayant eu trois partenaires occasionnels ou plus dans l'année ou ayant eu des rapports avec un(e) prostitué(e) ;
- prostituées ;
- ayant des signes cliniques d'IST ;
- ayant des antécédents de syphilis.

En cas de test positif, la personne était invitée à consulter un médecin de son choix (privé ou DAV) pour être traitée (47).

Ce dépistage était organisé simultanément avec celui du VIH (190).

La ville de Paris prenait en charge le coût financier des examens de biologie (B20) dans tous les CDAG du 15 mai au 30 décembre 2002.

Au total, avec pour population cible les hommes homo et bisexuels, et en s'appuyant

- **sur une connaissance et une implication du milieu spécifique (associations, lieux de rencontres, Sida info service, réseau de médecins spécialisés) ;**
- **sur les structures médicales dédiées (DAV, CDAG) ;**
- **sur les professionnels de santé exerçant hors des structures dédiées,**

la campagne utilisait trois leviers d'action :

- **l'information et la formation des professionnels de santé (en structure dédiée et hors structure dédiée) afin que ces derniers proposent le dépistage dans les situations appropriées ;**
- **l'information et la sensibilisation de la population cible afin que les sujets à risque viennent se faire dépister, en tenant compte des spécificités de cette**

² Cette équipe de la Mairie de Paris intervient à la demande de groupes, d'associations et autres collectivités sur les risques liés au VIH ainsi qu'à toutes les formes de dépendances liées à la consommation de substances psychoactives, licites ou illicites.

- population en termes de communication (adaptation des messages, implication des structures associatives existantes, délivrance de l'information dans les lieux de rencontres) ;**
- **l'amélioration de l'offre en termes de structure de dépistage avec l'implication des CDAG.**

VII.1.3. Le cas particulier des dons de sang et dons d'organes

Le décret n°2003-1153 du 28 novembre 2003 précise que des analyses biologiques et tests de dépistage sont effectués sur chaque prélèvement de sang. Le dépistage sérologique de la syphilis est effectué dans ce cadre. En cas de dépistage positif, le donneur est personnellement et confidentiellement avisé par l'établissement dans lequel il a donné son sang.

Aucune étude spécifique sur le dépistage de la syphilis dans le cadre de la transfusion sanguine ou du don d'organes n'a été retrouvée.

Un document spécifiquement produit par l'Établissement français du sang est fourni en annexe 1 de ce rapport

Au total, compte tenu des spécificités propres à l'EFS (historique, contraintes réglementaires, nécessité d'automatisation, population particulière par exclusion *a priori* des personnes ayant des antécédents de syphilis par le biais du questionnaire préalable), la stratégie sérologique choisie par l'EFS ne peut pas être extrapolée au dépistage de la syphilis en population à risque ou chez les femmes enceintes.

VII.2. Le cas des États-Unis

VII.2.1. Organismes effectuant le dépistage

Les départements de santé locaux, avec l'aide de fonds fédéraux, assurent aux États-Unis la surveillance des IST, le dépistage des sujets à risque et la notification des partenaires grâce notamment au réseau de cliniques IST (STI *clinics*) visant à fournir un accès à ce service à l'ensemble de la population. De plus, des études montrent que près des $\frac{3}{4}$ des IST diagnostiquées le sont dans le secteur privé ou dans des établissements publics autres que les cliniques IST (services d'urgence, établissements communautaires ou de planification familiale).

Un article relatant l'état des pratiques en milieu libéral en 2002 a été analysé. Une enquête nationale a été réalisée auprès de 4 226 médecins sélectionnés au hasard au sein de 5 spécialités concernées par les IST (gynécologie-obstétrique, médecine interne, médecine générale, médecine d'urgence, pédiatrie). Concernant la syphilis, les taux de dépistage étaient de 18 % chez les hommes, 19,6 % chez les femmes hors grossesse, 32 % chez les femmes enceintes si l'on considérait l'ensemble des médecins testés et respectivement 23 % et 84,6 % pour les gynécologues-obstétriciens. 73 % des médecins savaient que la syphilis devait être déclarée aux services de santé, 56 % le faisaient et 53 % considéraient cette mesure comme utile. 38 % traitaient les patients de manière présomptive, 12 % les adressaient à une autre structure. En termes de gestion des partenaires, près de 80 % informaient le patient de la nécessité d'une abstinence ou de l'utilisation de préservatifs pendant le traitement et de la nécessité de prévenir les partenaires du risque et de la nécessité de se faire tester. Cependant seuls 23,3 % s'assuraient de la notification des partenaires par le patient et moins de 5 % assuraient cette notification eux-mêmes. 3 % remettaient au patient un traitement pour les partenaires (pratique non autorisée dans certains États). 50,4 % fournissaient le nom du patient aux services de santé et 29,3 %

demandaient au patient de contacter les services de santé et de les informer sur leurs partenaires sexuels. Seuls 14,1 % fournissaient les informations concernant les partenaires aux services de santé.

VII.2.2. Stratégie de lutte contre la syphilis aux États-Unis

— Contexte

Concernant les États-Unis (191), alors que le CDC proposait en 1999, devant des prévalences historiquement faibles, un plan d'élimination de la syphilis avec pour objectif de maintenir la prévalence à moins de 1 000 cas par an, des épidémies ont émergé dans les grandes villes américaines, au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH). Les caractéristiques de l'épidémie américaine sont détaillées dans le chapitre spécifique de ce rapport.

— Stratégie

Douglas *et al.* (192) rapportent la stratégie américaine de lutte contre la syphilis. Historiquement, depuis 1937, celle-ci repose sur 5 piliers qui associent prévention primaire, secondaire et tertiaire :

- 1- Identification des populations à risque
- 2- Dépistage sérologique des sujets à risque
- 3- Dépistage des personnes pouvant transmettre la maladie : pré-nuptial, prénatal
- 4- Traitement précoce des cas
- 5- Éducation du public sur les signes et les risques.

Malgré son efficacité, avec une diminution importante de la fréquence de la maladie en 60 ans, la prévalence de la maladie est restée plus élevée aux États-Unis que dans d'autres pays développés avec des disparités raciales qui subsistaient d'où la mise en place en 1999 d'un plan s'appuyant sur de nouveaux principes, venant en complément des précédents :

- 1- Deux stratégies transversales
 - a. Renforcer la surveillance épidémiologique
 - La justification en était qu'elle permet i) l'élaboration d'actions de santé publique adaptées à la situation épidémiologique (*via*, notamment, la connaissance des populations à risque) et ii) d'évaluer l'efficacité des actions menées.
 - Ce renforcement peut reposer sur le relevé des caractéristiques démographiques, cliniques et comportementales utiles au suivi de l'épidémie notamment : sexe du partenaire, statut VIH, informations sociales et géographiques, fréquentation de lieux de sexe.
 - L'organisation du recueil d'information concernant les cas, nombreux, pris en charge hors des structures dédiées (*STD clinics*) est également importante.
 - Une vigilance quant à l'émergence probable de cas chez des femmes en âge de procréer est nécessaire.
 - b. Renforcer les partenariats avec les communautés concernées
 - Il s'agit principalement de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes.

- L'objectif est de créer une relation de confiance et adaptée culturellement, notamment *via* l'identification et l'implication des leaders d'opinion et des responsables de lieux de rencontres.
- Une analyse pertinente de la grande diversité de la communauté d'hommes ayant des rapports avec des hommes est donc nécessaire. Outre l'adaptation des messages et des relais, elle permet de proposer une prise en charge adaptée des problèmes de santé et sociaux associés (toxicomanie, autres IST, problèmes sociaux).

2- Trois stratégies interventionnelles

a. Répondre rapidement aux épidémies

- Les difficultés spécifiques à surmonter sont : i) l'extrême mobilité de la population à risque, vecteur de dissémination rapide de l'épidémie, ii) le fréquent anonymat des partenaires, rendant leur identification impossible.
- Ces difficultés importantes pour contenir l'épidémie ont conduit à développer des approches nouvelles visant à toucher les partenaires : utilisation d'Internet (e-mails, chat,) actions sur sites de rencontres, information rapide des professionnels de santé et de la communauté de la présence d'une épidémie.

b. Augmenter l'offre de soins cliniques et biologiques

- Implication des professionnels assurant la prise en charge du VIH (sensibilisation, formation)
- Actions de dépistage sur site et dépistage *via* Internet.

c. Renforcer la promotion de la santé

- Les actions de promotion de la santé doivent se fonder sur les méthodes modernes de communication en santé.
- Elle intervient dès le début d'une épidémie pour informer les personnes des symptômes (et favoriser ainsi le diagnostic et le traitement précoce) et les sensibiliser au dépistage.
- Les campagnes de promotion du sexe sans risque doivent prendre en compte le rôle des rapports bucco-génitaux dans la transmission de la maladie.
- La notification des partenaires constitue un point important de la stratégie qui semble cependant moins efficace auprès des hommes homo ou bisexuels du fait notamment de l'anonymat des partenaires et du manque de confiance de la communauté envers les services de santé.

Un ciblage géographique des actions sur les zones à forte prévalence ou à risque de réémergence de la syphilis (épidémie dans le passé ou population à risque) a été choisi. Dans le cadre des épidémies développées à partir de 1999, cette stratégie s'est axée sur la communauté d'hommes homo et bisexuels.

— Programmes et actions mis en œuvre

Les mesures pratiques mise en place par le CDC, suite aux épidémies de 1999, comportaient (191) :

- la mise en place de consultations spécialisées en coordination entre les services de santé et les organisations gays (2000) en plus des consultations habituelles des STD *clinics* ;
- la diffusion d'un bulletin de santé publique spécifique et l'organisation de congrès régionaux (2001) ;

- la création d'un groupe de travail transversal national et la production d'un document MMWR sur l'épidémie (2002) ;
- le développement d'un kit de communication mis à disposition des équipes souhaitant développer des campagnes d'information ;
- le financement de programmes d'actions ciblés sur 8 grandes villes (Atlanta, Chicago, Fort Lauderdale, Houston, Los Angeles, Miami, New York, San Francisco).

Le contenu du programme de San Francisco est résumé ci-dessous (83) ; il s'organise en 7 axes dont les principales mesures sont citées :

1- Renforcement de la surveillance épidémiologique et de l'étude des facteurs de risque :

- revue hebdomadaire des cas de syphilis déclarés ;
- revue mensuelle des tests positifs au sein des sites rattachés au San Francisco *Department of Public Health* (dont des prisons) ;
- réalisation à l'aveugle de sérologie syphilitique chez des sujets pratiquant le dépistage anonyme du VIH ;
- réalisation d'études épidémiologiques notamment auprès des patients consultant dans la clinique IST municipale.

2- Renforcement des structures permettant le diagnostic et la prise en charge :

- augmentation du personnel de la clinique IST municipale (personnel médical, d'encadrement responsable notamment de l'assurance qualité) et formation de l'ensemble des personnels impliqués ;
- éducation et sensibilisation des professionnels de santé en rapport avec la communauté gay et bisexuelle (particulièrement ceux ayant une activité dans la prise en charge du VIH) par de multiples actions : publication écrite et en ligne, conférences, recommandations sur le dépistage de la syphilis tous les 3 mois en même temps que la charge virale et le taux de CD4 chez les sujets homo ou bisexuels sexuellement actifs VIH+, recommandation de proposition de dépistage des sujets homo ou bisexuels au sein des services d'urgence de la communauté, visite des professionnels de santé ayant rapporté des cas de syphilis, deux fois par an avec remise de recommandations de prévention et de prise en charge et de doses de benzathine pénicilline ;
- développement du dépistage en dehors des structures de soins (lieux de rencontres, unité mobiles) ;
- ouverture de deux nouveaux sites de dépistage ciblés sur la communauté gay et bisexuelle ;
- mise en place d'un service de dépistage en ligne en collaboration avec un organisme de promotion et d'éducation en santé sexuelle sur Internet.

3- Promotion de la santé et éducation pour la santé en collaboration avec des professionnels de la communication :

- programme d'information *via* de multiples médias dont Internet.

4- Modification de l'environnement dans les lieux à haut risque :

- programme d'information des responsables de clubs gays ;
- incitation à des actions d'éducation au sein des établissements et mise à disposition de recommandations spécifiques produites en collaboration avec les responsables de ces établissements ;
- facilitation de l'accès aux préservatifs et aux lubrifiants ;
- possibilité de dépistage sur place.

5- Réduction des facteurs de risque :

- action conjointe avec la FDA pour orienter utilement les campagnes publicitaires autour des antirétroviraux et du Viagra.

6- Gestion des partenaires :

- utilisation d'Internet pour la notification et remise de traitements ;
- mise en place d'un site internet permettant aux patients atteints d'IST de notifier de façon nominative ou anonyme, à leur partenaire, l'intérêt de se faire dépister.

7- Évaluation de l'effet de l'épidémie de syphilis sur la transmission du VIH.

Les programmes mis en place dans les 8 grandes villes concernées comportaient également des mesures visant à favoriser le dépistage. Ces mesures concernaient l'information, la sensibilisation et l'incitation au dépistage *via* les médias les plus appropriés, le renforcement des structures médicales de dépistage et le dépistage dans des structures non médicales, enfin l'utilisation d'Internet (pour la pratique des tests et pour la notification).

En 2006 a été mis en place un nouveau plan national d'élimination de la syphilis (97).

Au total, la stratégie américaine associe prévention primaire, secondaire et tertiaire *via* des mesures de communication et d'organisation visant à promouvoir le sexe sans risque, le dépistage des populations cibles et le diagnostic précoce des cas. Une concentration des moyens sur la communauté homo et bisexuelle masculine dans les zones à forte prévalence a été choisie. La volonté exprimée est de fonder au mieux les actions mises en œuvre i) sur des connaissances épidémiologiques valides, ii) sur une connaissance de – et un partenariat avec – les communautés impliquées. Les priorités retenues sont la mise en place d'actions permettant une intervention précoce sur les épidémies, adaptant l'offre de soin et participant à la promotion de la santé. Ces actions doivent tenir compte des spécificités culturelles des populations touchées (messages, vecteurs et relais de communication adaptés) et des difficultés propres qui leur sont associées en matière de lutte contre l'épidémie : nombre élevé de partenaires, grande mobilité des patients, anonymat fréquent des partenaires, méfiance vis-à-vis des services de santé.

Sont donc retrouvés ici les principes généraux de la campagne menée par l'Inpes, c'est-à-dire l'association d'une information des patients, des professionnels et d'une adaptation de l'offre de dépistage en fonction des caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie et des caractéristiques culturelles et organisationnelles des populations touchées.

Plus spécifiquement, l'utilisation d'outils Internet et d'actions sur sites de rencontres a été mise en œuvre. La sensibilisation de professionnels en contact avec la population à risque, *i.e.* ceux en charge du VIH, est préconisée. L'information sur le risque lié aux rapports bucco-génitaux est mise en avant. Enfin, la notification, malgré ses limites liées à l'anonymat fréquent des partenaires et aux problèmes de relation entre communauté gay et services de santé, est retenue comme un élément important de la stratégie.

VII.3. Le cas de la Grande-Bretagne

Dans une revue générale publiée en 2002 dans le BMJ, Doherty *et al.* (57) décrivent les mesures prises au Royaume-Uni suite aux 4 épidémies enregistrées entre 1997 et 2000 dans différentes régions de l'Angleterre et au sein de populations diverses (homosexuelles hommes, et hétérosexuels hommes et femmes).

Ces mesures relevaient :

- du renforcement de la surveillance des patients vus en consultation au sein des *genitourinary medicine clinics* (GUM) ;
- de la notification des partenaires ;
- du renforcement de la sensibilisation à la maladie :
 - sur
 - les risques de transmission,
 - les signes cliniques,
 - auprès de :
 - la population générale,
 - certains groupes à risque,
 - les professionnels de santé concernés notamment les médecins généralistes (rappels sur les conduites sexuelles sans risque, le risque de transmission *via* les rapports oro-génitaux non protégés, les signes cliniques, la nécessité d'adresser les patients suspects de syphilis à une GUM pour le diagnostic et le traitement) ;
- de l'amélioration des services des GUM *clinics* permettant dans tous les cas un diagnostic, un traitement rapide et un suivi approprié conformes aux recommandations, (comportant une proposition systématique de dépistage du VIH chez les patients positifs) ;
- d'une proposition de dépistage au sein des GUM des patients ayant des comportements sexuels à risque ou un diagnostic d'IST ;
- de la promotion de la santé sexuelle ciblée sur les populations à risque, notamment les hommes homosexuels, et comportant des messages sur l'utilité de l'utilisation des préservatifs pour les rapports bucco-génitaux avec des partenaires à risque ;
- du renforcement, au-delà de la simple notification, de la connaissance et de l'investigation des réseaux sexuels et sociaux des patients, faisant intervenir des conseillers en santé sexuelle des GUM ;
- de l'implication d'organisations professionnelles et communautaires locales pour s'adapter au mieux aux spécificités épidémiologiques locales ;
- du renforcement de la surveillance épidémiologique locale et nationale au sein des GUM des zones affectées :
 - collecte de données cliniques, démographiques et comportementales des patients et de leurs partenaires identifiés *via* la procédure de notification) grâce notamment à l'utilisation de questionnaires standardisés,
 - mise au point d'un plan de gestion d'une épidémie locale d'IST, impliquant la collaboration entre les GUM, les professionnels de la santé publique et des centres de surveillance épidémiologique. Les mesures utiles comportent :
 - en prévention secondaire, visant à identifier et à traiter de nouveaux cas :
 - amélioration de l'accès aux GUM,
 - notification des partenaires,
 - campagnes de communication incitant les sujets à risque à se faire dépister,
 - sensibilisation des professionnels de santé (médecins généralistes et vénérologues),
 - dépistage sur les sites de transmission de la maladie,
 - analyse des réseaux sexuels et sociaux,
 - en prévention primaire :
 - campagne générale de promotion de la santé sexuelle,
 - campagnes ciblées sur les populations à risque,
 - travail de proximité auprès des communautés affectées en partenariat avec les organisations volontaires ;
- de la poursuite du dépistage universel des femmes enceintes.

Au total, la stratégie britannique relève de principes similaires à ceux développés aux États-Unis ou lors des campagnes de l'Inpes. En effet, elle associe prévention primaire, secondaire et tertiaire et préconise de fonder les actions sur une connaissance épidémiologique de l'épidémie et des spécificités culturelles et organisationnelles de la population cible (hommes homo et bisexuels). De ce fait, le renforcement de la connaissance épidémiologique ainsi que des réseaux de transmission, aussi bien à l'échelle nationale que locale, est mis en avant. L'amélioration de l'offre de dépistage au sein des structures dédiées et *via* l'information des professionnels concernés, notamment médecins généralistes, est également préconisée. L'information des populations à risque aussi bien sur les conduites sexuelles sans risque que sur le dépistage et les signes cliniques devant faire consulter est également retenue. La notification des partenaires est retenue comme un élément important. Le point spécifique de la transmission *via* les rapports oro-génitaux non protégés est souligné.

VII.4. Éléments d'évaluation des différentes organisations du dépistage

VII.4.1. Rendement du dépistage opportuniste de la syphilis en France

Une étude menée par l'InVS en 1994 (193) recensait l'activité de dépistage entre 1991 et 1993 sur un échantillon de 31 laboratoires d'analyses médicales (14 privés ou mutualistes, 15 hospitaliers et 2 dispensaires anti-vénériens). Le motif de consultation était souvent inconnu. 107 731 tests avaient été effectués par VDRL puis TPHA et le diagnostic s'était révélé positif pour 1 735 soit 1,6 %. Dans 43,2 % des cas, la syphilis était déjà connue. Les cas de syphilis fortement positive et nouvellement dépistée (c'est-à-dire soit VDRL quantitatif $\geq 1/8$, soit, à défaut TPHA quantitatif $> 1/1\ 280$, ou VDRL qualitatif $\geq 3+$) ne représentaient que 75 individus soit 0,07 % des tests. Le taux de dépistages positifs était significativement plus élevé pour les laboratoires rattachés à un DAV, avec un taux de dépistages positifs de 2,6 % (contre 1,6 % dans les autres laboratoires).

Aucune donnée récente sur le rendement du dépistage opportuniste en France en routine (c'est-à-dire en dehors de toute campagne spécifique) n'a été trouvée dans la littérature.

VII.4.2. Évaluation de la campagne parisienne 2002

L'évaluation a été menée par l'InVS.

— *Indicateurs utilisés*

1- Recours aux CDAG, évalué à partir des données de surveillance de la syphilis dans les CDAG parisiens (échantillon de 6 841 questionnaires provenant des 23 756 questionnaires complétés par les cliniciens).

2- Nombre de tests effectués dans les laboratoires parisiens volontaires pour documenter le nombre mensuel de tests TPHA/VDRL effectués de janvier 2001 à décembre 2002 (40/210).

3- Ventes d'Extencilline® 2,4 millions d'unités (MUI) dans les pharmacies parisiennes considérées comme un moyen d'évaluer indirectement la prise en charge de la syphilis par les médecins du secteur privé.

4- Déclarations des sites volontaires parisiens (DAV et réseau de médecins de ville) participant au réseau de surveillance mis en place en 2001.

— Résultats

Impact sur l'activité des CDAG

Pendant la période d'étude, le nombre de consultations par semaine (1 188/semaine) dans les CDAG était nettement supérieur à celui observé avant l'enquête (847/semaine en 2000) soit une augmentation de 41 % (47). Durant le déroulement de la campagne, on observait un pic d'activité au milieu de celle-ci (juillet 2002) avec 1 708 consultants.

Globalement 5,1 % des consultants avaient effectué une demande de dépistage de la syphilis seule et 43,9 % une demande de dépistage de la syphilis associée à une demande de dépistage VIH/VHB/VHC (cf. *tableau 66*). La distribution de la nature des dépistages effectués ne s'était pas globalement modifiée au cours du déroulement de la campagne.

54,1 % des 353 consultants ayant demandé un dépistage déclaraient l'avoir fait parce qu'ils avaient eu une information par les médias, des cartes ou des brochures.

La proportion de consultants homosexuels s'adressant aux CDAG était légèrement plus importante durant la campagne (19,3 %) que durant la période de référence (17,3 % en 2000). Cette proportion était montée à 22,6 % en juin 2002 mais était repassée à 16,2 % en septembre 2002.

Tableau 66. Distribution des consultants des CDAG par demande de dépistage et par mois, mai-septembre 2002, Paris, France.

	Syphilis N = 353	Syphilis et VIH/VHC/VHB N = 3007	VIH/VHC/VHB N = 2740	Non documentée N = 741	Total
Mai	51 (5,6 %)	418 (46,1 %)	348 (38,4 %)	90 (9,9 %)	907
Juin	79 (5,5 %)	614 (42,7 %)	600 (41,7 %)	144 (10 %)	1 437
Juillet	90 (5,3 %)	758 (44,4 %)	663 (38,8 %)	197 (11,5 %)	1 708
Août	64 (4,8 %)	601 (45,5 %)	518 (39,2 %)	139 (10,5 %)	1 322
Septembre	68 (4,7 %)	598 (41,8 %)	606 (42,3 %)	159 (11,1 %)	1 431
Non documenté	11	18	5	12	46

Tableau reconstitué à partir des données de l'InVs présentées en pourcentages (47).

Les données sur l'activité des CDAG par type de dépistage ne permettent pas de comparaison avec la période antérieure à la campagne. Il n'est pas possible de connaître le nombre de personnes dépistées positives. Enfin, l'augmentation d'activité observée dans les CDAG peut être expliquée par le fait que l'action d'incitation au dépistage avait atteint d'autres populations que les homosexuels (47).

Selon des données Inpes (190), les effets indirects de la campagne ont été une remobilisation autour de la prévention des IST. Ainsi le nombre de consultants des CDAG et le nombre de personnes dépistées pour le VIH et la syphilis ont augmenté entre le 15 mai 2002 et le 13 juin 2002 et 32 personnes infectées par la syphilis mais n'ayant pas eu de signe apparent de la maladie ont été diagnostiquées.

La DGS a évalué l'impact de la diffusion nationale de la campagne dans un document de travail. 101 DDASS (96 en métropole et 5 dans les DOM) ont été interrogées. Trente-neuf départements avaient mis en place tout ou partie du dispositif (43 n'ont pas mis en place le dispositif et 20 n'ont pas répondu). Le *tableau 67* récapitule les actions mises en place. Le résultat en termes de dépistage n'était pas connu.

Tableau 67. Evaluation de mise en place du dispositif de lutte contre la syphilis en France.

	Organisation dépistage dans CDAG	Pas de dépistage organisé dans CDAG
Nombre de DDASS	27	12
Actions d'information réalisées :		
- réunion avec les professionnels de santé	23	7
- diffusion du dépliant Inpes aux professionnels de santé	21	7
- diffusion cartes Inpes dans les lieux de rencontres	11	10

Impact sur l'activité des laboratoires d'analyse

Dans les 40 laboratoires parisiens, le nombre de tests effectués a augmenté de 23 % entre 2001 et 2002 (29 214 tests vs 35 929). Cependant l'activité de 2002 avant la campagne était légèrement supérieure à celle de 2001 à date identique. Même si l'on observe un certain décrochage dans les courbes mensuelles de 2001 et 2002 à partir de la date de la campagne, il est difficile de conclure à un réel impact de la campagne.

Impact sur les ventes d'Extencilline 2,4 MUI

Les ventes d'Extencilline 2,4 MUI ont augmenté de 27 % entre 2001 et 2002. Restées stables de janvier à mai 2002, elles ont brutalement augmenté entre mai et juin 2002 puis ont diminué durant les périodes de vacances (juillet et août 2002). Elles ont de nouveau augmenté à partir de septembre 2002 avec un très net décrochage par rapport à 2001. L'InVs notait cependant que les ventes d'Extencilline avaient connu un ralentissement sur l'année 2003.

Ces ventes reflétaient la prise en charge des cas de syphilis en médecine de ville. La campagne semblait avoir eu un impact global et relativement durable sur le traitement de la syphilis, sans que l'on sache toutefois si celui-ci était lié à l'information des professionnels de santé, plus attentifs à la pathologie, ou à un recours plus systématique des patients homosexuels au dépistage auprès de leur médecin.

Impact enregistré dans le système de surveillance

Dans le réseau de surveillance parisien, entre 2000 et 2002, le nombre de cas de syphilis diagnostiqués avait très nettement augmenté (47), passant de 30 en 2000 à 156 en 2001 et atteignant 314 en 2002. Le nombre de cas avait doublé entre le début et la fin de la campagne : 51 cas au 1^{er} trimestre 2002, 108 cas au 2^e trimestre puis le nombre de cas avait diminué au cours du 3^e trimestre et au 4^e trimestre 2002 avec respectivement 87 et 68 cas, mais il était resté supérieur à celui d'avant la campagne.

Une évaluation globale récente réalisée par l'InVS sur les 89 sites ayant participé au réseau de surveillance avait montré que les cas de syphilis déclarés étaient passés de 417 en 2002 à 448 en 2003 et baissaient en 2004 à 402. C'est en Île-de-France que la baisse du nombre de cas enregistrés était la plus forte (- 15 %). Selon l'InVS, cette tendance à la baisse pouvait résulter de l'action d'incitation au dépistage qui avait été menée à Paris en 2002 (51).

L'impact fort de la campagne dans le réseau de surveillance faisait penser que les médecins du réseau étaient mieux informés sur la syphilis que les autres médecins de ville. Par ailleurs l'InVs faisait observer qu'un nombre croissant d'hommes homosexuels avait consulté spécifiquement du fait de la campagne (47).

Conclusion

L'information délivrée aux professionnels de santé et aux hommes homosexuels durant la campagne d'information en direction des hommes homosexuels parisiens de 2002 a eu un impact positif sur le nombre de cas dépistés au sein du système de surveillance (augmentation de plus de 100 % du nombre de cas entre le début et la fin de la campagne – *i.e.* de 51 à 108 cas). Elle a accru de manière ponctuelle l'activité globale des CDAG (+ 41 % entre 2000 et 2002).

Les résultats de cette évaluation incitent à penser que les effets de la campagne ont été d'une durée limitée, puisque le pic d'activité enregistré durant la campagne ne s'est pas maintenu durant les mois et les années suivants.

Soulignons que la mesure d'impact d'une telle action est difficile puisque les actions d'information sur la syphilis ne se limitent pas à cette campagne ponctuelle. En effet, les associations de malades et l'Inpes mènent régulièrement des campagnes d'information sur les IST, même si celles-ci ne sont pas spécifiquement ciblées sur la syphilis.

VII.4.3. Évaluation des outils utilisés dans le cadre de dépistage à l'étranger

— Utilisation d'Internet

Le département de la santé de San Francisco, en collaboration avec un comité de professionnels et d'usagers, a mis en place en juin 2003, pour répondre à l'épidémie de syphilis, un site Internet sur lequel les individus peuvent commander un test sérologique (194) (www.stdtests.org) : ils se rendent alors dans un laboratoire partenaire avec un formulaire anonymisé et récupèrent les résultats sur le site Web à l'aide d'un code confidentiel à 9 caractères. L'inscription sur le site n'est pas anonyme et comporte la fourniture d'informations personnelles permettant au département de contacter les patients positifs pour les conseiller et assurer leur suivi. Des informations sur la maladie et sa prise en charge sont également fournies en ligne.

Les données concernant la fréquentation et l'efficacité du site ont été présentées dans un article par Levine *et al.* (195) : 28 272 visiteurs, 659 (2,3 %) commandes de tests, 218 (33,1 %) prélèvements, 13 RPR+, 6 (2,8 %) confirmations de nouvelles syphilis (5 récentes, 1 LT) par TTPA et consultation durant la première année, toutes traitées. Une enquête a montré que seuls 7 % des hommes, ayant des rapports avec des hommes ayant connaissance du site, y avaient recours. Les auteurs considèrent cet outil comme complémentaire des structures de dépistage traditionnelles, pour un coût modéré (mise en place du projet, suivi du site Internet).

McFarlane *et al.* font la revue des actions de prévention de la syphilis menées aux États-Unis dans 8 villes *via* Internet (196). Ne sont rapportées ici que les actions relevant du dépistage. Celles relevant de la prévention primaire ne sont pas rapportées (fréquentation de chat à caractère sexuel par des professionnels de santé, « *banner advertisements* », sites interactifs). L'utilisation de ce média pour la prévention de la syphilis a pour fondement principal le fait qu'Internet est un moyen de rencontre utilisé par des sujets ayant des comportements sexuels à risque, et sur l'individualisation d'épidémies au sein de cette population :

- notification des partenaires : l'utilisation d'Internet pour notifier les sujets contacts, notamment ceux pour lesquels les seuls coordonnées disponibles correspondent à une adresse e-mail ou un identifiant sur un chat, par l'utilisation d'e-mail et/ou *via* la recherche

des partenaires sur des chats est rapportée dans 4 villes (Chicago, Los Angeles, San Francisco, Houston) et ne peut être évaluée. Klausner *et al.* (83) dans le cadre de la campagne menée à San Francisco portent le jugement suivant : « la gestion des partenaires en ligne a fourni une faible augmentation du nombre de contacts évalués ». Un nouveau service permettant aux patients atteints de notifier de façon nominative ou anonyme, à leur partenaire, l'intérêt de se faire dépister a été mis en place en 2004 et était en cours d'évaluation (83).

Les difficultés organisationnelles (mise à disposition d'Internet et autorisation d'accès à des sites à caractère sexuel à des professionnels de la santé) et réglementaires (respect des libertés individuelles, de la confidentialité, de l'anonymat, etc.) existaient dans ces villes et *a fortiori* dans celles n'ayant pas recours à Internet où elles n'avaient parfois pas pu être résolues.

Au total, les outils d'information, de test et de notification *via* Internet ont probablement une utilité en complément du reste du dispositif de dépistage mais les données parcellaires d'évaluation disponibles indiquent que cette efficacité est marginale. Des difficultés réglementaires et éthiques sont à prendre en compte avant la mise en œuvre de tels outils.

— *Délocalisation du dépistage en dehors des lieux médicalisés*

Ciesielski *et al.* (197) ont rapporté en 2005 les différentes expériences américaines de dépistage réalisé en dehors de structures de soins dans le but de toucher la population masculine ayant des rapports avec des hommes à Chicago, Houston, Miami, Los Angeles, New York et San Francisco. Ces dépistages étaient réalisés au sein de lieux fréquentés par la population homosexuelle (y compris en prison) ou d'unités mobiles disposées à proximité de ces lieux. Les chiffres fournis provenaient de données recueillies rétrospectivement par les administrations concernées. Un taux global de détection de nouveaux cas de syphilis de 0,9 % (132/14 143) était rapporté dont 0,8 % (105 dont 23 symptomatiques) de syphilis précoces. Ce taux était de 1,3 % en prison, 1,2 % dans les lieux de pratique sexuelle, 0,7 % dans les bars et 0,3 % dans les unités mobiles. Ces cas représentaient 2,6% des cas de syphilis précoce déclarés aux autorités de santé (de 0,2 % à 4,5 % selon les villes). A Chicago, le coût par cas dépisté dans le cadre d'une campagne menée en 2002 et n'incluant que le salaire du personnel mobilisé était estimé à presque 15 000 \$. Il était de presque 2 000 \$ dans les lieux de pratique sexuelle. Les taux de diagnostic et les coûts par cas diagnostiqué n'étaient pas comparés à ceux obtenus dans le cadre d'un dépistage en milieu médical habituel. Cependant, les résultats paraissaient peu favorables, et notamment moins favorables que ceux obtenus lors de programmes ciblés menés dans les années 70 en prison, dans les services d'urgence ou au sein de populations défavorisées. En leur faveur pouvaient être retenus, sans preuve : i) le possible impact en termes d'éducation de populations à haut risque ii) le possible impact en termes de prévention du VIH, iii) la possibilité offerte de toucher des individus à très haut risque ne fréquentant pas les structures médicalisées.

Une étude antérieure, effectuée entre 1997 et 2000 dans la circonscription de Baton Rouge, Louisiane, aux États-Unis avait obtenu un taux de détection de 1,2 % de nouveaux cas de syphilis pour 3 110 tests effectués (198) au sein d'un camion mobile proposant un dépistage de l'ensemble des IST.

Blank *et al.* (199) rapportent une expérience réalisée à New York et visant à proposer aux hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes un dépistage de la syphilis dans le cadre de manifestations (« *hot shot* » au sein d'établissement à type de bars ou de clubs)

offrant une approche plus globale de la santé abordant les vaccinations, le risque cardiovasculaire, la tabacologie et l'addictologie et la santé mentale, domaines identifiés comme important pour la population cible. Quatre cas de syphilis avaient été nouvellement diagnostiqués sur 1 634 patients.

Une expérience a également été menée à Brighton en Grande-Bretagne en se fondant sur un constat identique, à savoir que la concentration des cas dans la communauté gay et bisexuelle chez des sujets pour lesquels la notification manque d'efficacité du fait de l'anonymat de nombreux partenaires justifie la mise en place de moyens innovants permettant de toucher ces populations à risque. Une expérience visant à pratiquer le dépistage de la syphilis soit à l'aide de tests classiques soit à l'aide de tests salivaires, au sein de lieux de rencontres homosexuels, a été réalisée en 2002. L'évaluation de cette expérience est rapportée par Lambert *et al.* (200). Ils rapportent une faisabilité et une acceptabilité globalement correctes à la condition de tenir compte de facteurs de réussite de telles expériences comme l'implication des responsables d'établissements gays. 62 % des sujets testés n'avaient pas fréquenté une GUM *clinic* dans l'année précédente, 65 % d'entre eux rapportant plus de 2 partenaires dans les 90 jours précédents. Des données qualitatives suggèrent un effet bénéfique en termes de sensibilisation. Le taux de dépistages positifs était de 1,6 %, à comparer à un taux de 4 % dans la GUM *clinic* durant la même période.

Au total :

La délocalisation du dépistage au sein de lieux de rencontres apparaît peu efficace en termes de taux de dépistage au vu des résultats non comparatifs rapportés. Ces actions sont par ailleurs coûteuses et apparaissent donc comme peu efficaces et prioritaires. Elles constituent cependant un moyen supplémentaire au dispositif de base et comportent probablement une efficacité pour toucher certaines populations ne fréquentant pas les lieux médicalisés de dépistage et pourtant à haut risque. De plus elles ont probablement une action favorable sur la sensibilisation au dépistage réalisé au sein des structures médicalisées. À noter qu'une approche plus globale sur l'ensemble des IST voire une approche holistique serait probablement plus efficace.

— *Techniques de sensibilisation de la population cible*

Un essai contrôlé a été réalisé en 1998 à Houston (201) comparant les effets d'une campagne de communication entre des zones de la ville concernées par la campagne et des zones non concernées par la campagne. Les zones choisies étaient des zones de forte prévalence de la syphilis et à forte prédominance de sujets d'origine africaine. L'intervention, construite de façon collaborative sur des recherches et des modèles de sciences sociales, consistait en la diffusion de multiples petits moyens de communication (T-shirt, posters, histoires, slogans, boîtes d'allumettes) et la mise à disposition de préservatifs chez les commerçants. La comparaison des groupes était en fait peu pertinente du fait d'un effet de contamination important, les individus des zones non couvertes par la campagne ayant tout de même accès aux moyens de communication. Les résultats ont donc également été présentés en fonction de l'exposition à la campagne à partir de sondage et montraient une augmentation significative de l'utilisation des préservatifs au cours du dernier acte sexuel, et un effet significatif sur la connaissance de la maladie, notamment des signes d'appel et des tests à réaliser chez les sujets exposés. Cet effet était modéré du fait d'un niveau de connaissance de base élevé chez les sujets non exposés à la campagne. Pour le critère « a déjà eu un test pour la syphilis » les chiffres passaient de 39,9 % à 52,7 % entre les personnes non touchées et celles touchées par la campagne ($p < 0,0001$).

Vega et Roland (202) ont publié une revue des stratégies d'information menées dans 8 villes américaines (Atlanta, Chicago, Fort Lauderdale, Houston, Los Angeles, Miami, New York, San Francisco) ayant utilisé les techniques actuelles de communication en santé (tant en termes d'élaboration des campagnes – besoins, cibles, etc. – que de médias utilisés) pour augmenter la connaissance de la maladie et sensibiliser la population cible au dépistage. Un kit produit par le CDC et visant à aider à la construction d'une telle campagne est disponible sur le site du CDC. Les données d'évaluation ne concernent que les premiers mois de mise en application des campagnes et ne sont pas comparatives. Malgré la diversité des campagnes, des résultats similaires ont été obtenus : 42 % à 53 % des HSH interviewés rapportaient avoir pratiqué le test suite à la campagne ; le nombre de sérologies pratiquées augmentait de 22 % à Houston, de 400 % au centre de référence de Chicago.

Une étude d'impact a été réalisée suite à la campagne menée à San Francisco (203). Elle a été effectuée auprès de 244 hommes homosexuels et bisexuels âgés de 18-60 ans et montrait que 80 % des individus connaissaient la campagne et qu'ils étaient mieux capables d'explicitier les modes de transmission de la syphilis que les individus qui ne connaissaient pas l'existence de la campagne. Par ailleurs, les personnes connaissant la campagne avaient plus tendance à se faire dépister. Ainsi 46 % des personnes connaissant la campagne avaient eu un test dans les 6 derniers mois contre 26 % pour les personnes qui ne connaissaient pas la campagne, ce résultat étant statistiquement significatif.

Au total

Les résultats disponibles, conformément à ceux observés lors de la campagne menée en France en 2002, indiquent une efficacité importante des campagnes de sensibilisation sur le taux de dépistage. Cet effet est transitoire tant que la campagne persiste et ses conséquences en termes de morbi-mortalité et de contrôle de l'épidémie à moyen long et terme ne sont pas connues.

— *Techniques de localisation de l'épidémie*

Law *et al.* (204) rapportent les résultats d'une étude visant à cartographier la distribution de 4 IST dont la syphilis au sein du comté de Wake en Caroline du Nord. Ne seront rapportés ici que les modalités et les finalités de l'approche et non les résultats non transposables à la France. Les données issues de la surveillance des IST en 2000 étaient utilisées dans un modèle mathématique dans le but de réaliser une carte des taux d'IST. Les résultats montraient une forte hétérogénéité de répartition géographique de la syphilis. Les auteurs suggéraient l'intérêt de l'utilisation de cette approche afin d'adapter les réponses en termes de santé publique à la localisation des épidémies.

— *Synthèse de Douglas et al. (192)*

Douglas *et al.* (192) font la synthèse de l'efficacité des actions visant à améliorer la prévention et particulièrement le dépistage de la syphilis au sein des populations homo et bisexuelles aux États-Unis. Ils retiennent comme priorité la plus élevée les actions de sensibilisation aussi bien des populations à risque que des professionnels de santé. En effet, même en période épidémique, la syphilis reste une maladie rare ce qui justifie une information et une formation des professionnels. La reconnaissance précoce des signes par les patients permet quant à elle le traitement rapide et limite la contagion. Est également retenue comme priorité élevée la réalisation du dépistage par les professionnels s'occupant du VIH et de la communauté homosexuelle car ils touchent la population à risque et le coût marginal est faible. La notification des partenaires est retenue comme ayant une priorité intermédiaire car son efficacité est moindre dans cette population où les partenaires

anonymes sont plus nombreux. Les actions de dépistage délocalisées sur les lieux de rencontres sont considérées comme à faible priorité car leur coût est élevé pour une efficacité directe faible, même si elles participent à la sensibilisation à la pathologie.

Il est à noter que ces conclusions ne sont que des suggestions fondées sur des critères d'évaluation intermédiaires dans le cadre d'études non comparatives de faible qualité méthodologique. Elles comportent de plus une part de spécificité liée au contexte américain dont l'importance est difficile à apprécier. Les auteurs eux-mêmes soulignent l'importance de l'adaptation de chaque programme à l'épidémiologie locale de la syphilis. De plus, le manque de données épidémiologiques et comportementales tant pour définir au mieux les populations cibles que pour les toucher est souligné (191) ainsi que le manque patent de connaissance sur les évolutions possibles de l'épidémie au sein et au-delà des groupes à risque.

Conclusion

Les données disponibles sur l'évaluation des campagnes américaines de dépistage ciblées sur la population d'hommes homo et bisexuels, avec la prudence liée d'une part au caractère descriptif des données et d'autre part aux problèmes de transposabilité des résultats des États-Unis à la France, suggèrent un intérêt élevé des campagnes de sensibilisation de la population à risque et des professionnels de santé ainsi que de la mobilisation des professionnels engagés dans la prise en charge du VIH. La mise en œuvre de moyens de communication en santé adaptés aux communautés visées est nécessaire.

Les autres moyens utilisés (outils Internet de diagnostic et de notification, dépistage sur les lieux de rencontres) semblent avoir une efficacité directe marginale. Le coût des actions de dépistage hors site médicalisé est élevé contrairement aux outils Internet.

VII.5. Conclusion

Le dépistage de la syphilis peut relever de deux cadres différents :

- un cadre obligatoire. C'est le cas, en France, lors de la première visite prénatale ou lors du don de sang ou d'organes ;
- un cadre non obligatoire. Ce dernier est intermédiaire entre le dépistage organisé et le dépistage opportuniste. Dans les faits, il correspond à des situations diverses. Il peut, rarement, s'agir d'un dépistage purement opportuniste, entendu comme proposé à un sujet à risque, par un professionnel de santé, à l'occasion d'une consultation pour un autre motif. Le plus souvent, le dépistage relève d'un certain degré d'organisation du fait : de l'existence de structures dédiées à la prise en charge des IST ayant dans leurs missions le dépistage, d'actions de communication intégrant des messages sur le dépistage à destination des populations cibles et des professionnels concernés, enfin d'un suivi épidémiologique spécifique de la maladie. Dans ce contexte les situations sont à nouveau diverses entre schématiquement : i) les patients venant spécifiquement dans une structure dédiée après avoir reçu un message de sensibilisation, ii) les patients dépistés de façon opportuniste dans ces structures à l'occasion d'une consultation pour un autre motif et iii) les patients consultant spécifiquement un médecin hors de ces structures. Dans aucun cas, contrairement à un dépistage organisé, le dépistage ne relève d'actions nominatives. Les mesures visant à augmenter la performance du dépistage sont conçues à l'échelle de la population

cible, des professionnels et des structures concernées. Le caractère vénérien de la pathologie et son association à l'orientation et aux pratiques sexuelles expliquent ces caractéristiques du dépistage, de même que la possibilité que ce dernier soit réalisé de manière anonyme et gratuite.

Il existe dans la littérature extrêmement peu d'éléments permettant d'évaluer l'efficacité des différentes composantes de l'organisation du dépistage de la syphilis, ni sur le taux de participation, ni *a fortiori* sur l'efficacité du dépistage en termes de morbi-mortalité. Les seuls éléments disponibles sont descriptifs et concernent l'effet des campagnes de sensibilisation menées chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes. Ils suggèrent, à la fois en France et aux États-Unis, un effet important, mais temporaire, en termes de participation, des campagnes de sensibilisation de la population à risque et des professionnels de santé.

Pour autant, bien que non fondés sur des données d'évaluation, certains principes d'organisation du dépistage peuvent être proposés à partir des stratégies américaines et britanniques et ont en grande partie été intégrés lors des campagnes menées en France par l'Inpes. Cette organisation du dépistage repose d'une part sur des actions de communication et d'autre part sur des mesures organisationnelles adaptées à la population cible.

Les principes de communication sont :

- avoir pour cible à la fois les sujets à risque et les professionnels de santé susceptibles de proposer le dépistage ;
- tenir compte des spécificités culturelles et organisationnelles de la population cible dans le choix des messages, des vecteurs et des relais de communication, ces spécificités étant fortes pour ce qui est de la population homo et bisexuelle ;
- s'intégrer dans une communication plus vaste de prévention à la fois primaire (conseils pour ne pas contracter la syphilis), secondaire (sensibilisation au dépistage) et tertiaire (indication des signes devant faire évoquer la maladie) pouvant elle-même s'intégrer dans une communication plus globale sur les IST et/ou la santé des homosexuels. En termes de prévention primaire, l'intérêt de protéger les fellations constitue un message spécifique important.

Les mesures organisationnelles visent à mettre à disposition de la population à risque des structures de dépistage les plus accessibles possible :

- l'existence de structures dédiées performantes, permettant un dépistage gratuit et anonyme, et couvrant l'ensemble du territoire relève de ce principe (Ciddist) ;
- la mobilisation de structures ou de professionnels en contact avec la population à risque représente le levier d'action complémentaire. Dans le système français, CDAG, médecins spécialistes du VIH, médecins impliqués auprès de la communauté gay et médecins généralistes apparaissent comme des relais pertinents.

Pour être optimale cette stratégie a besoin :

- d'une connaissance épidémiologique approfondie de l'épidémie afin de définir les populations cibles ;
- d'une connaissance sociologique des populations cibles et d'une mobilisation des moyens de communication en santé modernes permettant de les toucher.

La notification des partenaires, malgré ses limites à la fois communes à toutes les IST et particulières à la syphilis du fait du fréquent anonymat des partenaires dans la

population la plus à risque, est cependant retenue comme une priorité intermédiaire aux États-Unis, et comme une mesure utile en Grande-Bretagne. Elle ne fait l'objet d'aucune organisation spécifique en France où elle est laissée à l'appréciation de chaque praticien.

Enfin, certains outils, testés dans le cadre de campagnes américaines, apparaissent comme ayant une priorité faible. Il s'agit :

- d'outils Internet d'information, de dépistage et de notification dont l'efficacité semble marginale et dont la mise en place pose des difficultés réglementaires et éthiques ;
- de la délocalisation du dépistage au sein de lieux de rencontres dont l'efficacité rapportée est faible et le coût élevé.

Ces outils complémentaires constituent cependant un moyen potentiel de toucher une population inaccessible au reste du dispositif.

VIII. ALTERNATIVES ET MESURES ASSOCIÉES AU DÉPISTAGE

Trois types de mesures seront abordés :

- la prévention primaire dont on a vu plus haut qu'elle était nécessairement intriquée avec les campagnes de sensibilisation au dépistage et au diagnostic et avec la prévention primaire des autres IST ;
- la notification et le traitement des partenaires ;
- l'antibioprophylaxie.

VIII.1. Prévention primaire

Les principes de la prévention des IST sont rappelés dans une revue critique des revues systématiques sur le sujet publiée par le NHS en 2004 (205).

Cette prévention peut passer par l'utilisation des préservatifs, la réduction du nombre de partenaires, l'abstinence, le dépistage et le traitement.

Les déterminants des comportements sexuels à risque sont nombreux et peuvent faire l'objet d'interventions à l'échelle individuelle (ex. : *counseling*, éducation, notification des partenaires), de groupes (ex. : éducation sexuelle à l'école), de communautés (campagnes d'information ciblée, utilisation d'Internet). Certaines de ces interventions peuvent dépendre de mesures organisationnelles (loi, allocation de ressource, créations de structures, etc.).

VIII.1.1. Principes de la prévention primaire des IST

— *Principes des résultats de la revue NHS, 2004 (205)*

Les données d'efficacité concernent la capacité des interventions à changer les déterminants du risque d'IST, c'est-à-dire essentiellement les comportements sexuels considérés comme à risque, mais les preuves font défaut quant à leur action directe sur la morbidité.

Il existe des preuves suffisantes ou en faveur de l'efficacité :

- de certaines caractéristiques globales des interventions (caractère ciblé, utilisation de messages clairs, etc.) ;
- de la notification des partenaires : ce sujet fait l'objet d'un paragraphe spécifique dans ce rapport ;
- du *counseling* individuel ;

- de l'éducation sexuelle à l'école et ce d'autant qu'elle est commencée avant le début de la période d'activité sexuelle ;
- d'interventions en petits groupes ;
- d'interventions agissant sur des déterminants multiples, personnels et structurels ;
- et du caractère coût-efficace de certaines interventions, notamment lorsqu'elles sont ciblées sur des groupes à haut risque.

Il est rappelé que l'absence de preuve ou les preuves insuffisantes concernant d'autres interventions ne constitue en rien une preuve de leur inefficacité.

— *Recommandations de l'USPSTF (206)*

Ces recommandations sont fondées sur l'efficacité démontrée de certaines méthodes de réduction du risque, bien que leur promotion par le *counseling* en soin primaire soit elle-même d'efficacité incertaine. Elles concernent :

- l'information de tous les adolescents et tous les adultes sur les facteurs de risque de sida et des autres IST et sur les moyens de réduire ce risque ;
- l'adaptation du *counseling* aux facteurs de risque, aux besoins et aux capacités de chaque individu ;
- l'évaluation du risque sur i) un interrogatoire approfondi concernant les conduites sexuelles (nombre et nature des partenaires actuels et passés - partenaire de même sexe, toxicomane -, antécédents d'IST, utilisation de préservatifs ou d'autres dispositifs, pratiques sexuelles à risque - comme la pénétration anale -, usage de drogue, ii) l'épidémiologie locale des IST ;
- l'information des patients sur leur risque personnel et sur les mesures efficaces de diminution du risque (abstinence, maintien d'une relation monogame mutuellement fidèle avec un partenaire non infecté, utilisation régulière et appropriée de préservatifs, éviter les contacts sexuels avec des partenaires occasionnels ou à risque - toxicomane IV, prostituées, personnes aux multiples partenaires -, utilisation de préservatif et éviter la pénétration anale en cas de rapport avec des partenaires multiples, occasionnels ou risquant d'être infectés) ;
- l'information spécifique des femmes quant aux options disponibles si leur partenaire n'utilise pas de préservatif (préservatif féminin, spermicides, diaphragme, cape cervicale) et quant au risque en cas de grossesse (et à la nécessité d'un dépistage adapté) ;
- le dépistage des personnes à risque pour une IST donnée en accord avec les recommandations de dépistage (pour la syphilis : sujets à risque et femmes enceintes) ;
- la vaccination contre l'hépatite B des personnes à risque d'IST ;
- l'information quant au risque de conduite à risque en cas de prise d'alcool ou de drogue ;
- les conseils spécifiques aux toxicomanes et leur orientation vers les structures de prise en charge adaptées.

VIII.1.2. Données spécifiques à la syphilis.

— *Rapport du CSHPF*

Le rapport du CSHPF 2001 (3) préconisait :

- en population générale : la diffusion de messages sur les IST et le préservatif ;
- en population cible : l'adaptation des messages et des moyens de protection, en insistant notamment sur le risque lié aux rapports bucco-génitaux. Les populations retenues sont :

- homosexuels masculins,
 - personnes vivant en détention ou en milieu fermé (hôpitaux psychiatriques),
 - usagers de drogue avec prise de risque sexuel,
 - migrants originaires de zones de forte prévalence,
 - personnes ayant voyagé récemment en zone de forte prévalence avec prise de risque sexuel ;
- au sein des couples dont un partenaire est infecté : traitement simultané et systématique du partenaire.

Selon les lignes directrices canadiennes 2006 (8) et 1998 (7) :

- informer lors des consultations liées aux MST ou à la contraception et encourager les relations sexuelles protégées ;
- lors du diagnostic d'une MST passer en revue les méthodes de prévention, cerner les obstacles à la prévention et les moyens de les surmonter.

— *Stratégie de prévention primaire aux États-Unis et en Grande-Bretagne*

Les éléments de prévention primaire présents dans les programmes américains et britanniques de lutte contre la syphilis ont été décrits dans le chapitre précédent, ainsi que la problématique de leur intrication avec les mesures de sensibilisation nécessaires au recrutement de la population cible du dépistage.

Conclusion

Aucune étude portant sur l'efficacité des mesures de prévention primaire dans le cadre spécifique de la syphilis n'a été identifiée. De ce fait, il est impossible de comparer l'efficacité de la prévention primaire et de la prévention secondaire. Ce rapport ne pourra donc pas se déterminer sur les choix à favoriser entre ces deux approches.

Les deux approches sont au demeurant complémentaires comme le montre leur intrication au sein des stratégies américaines et britanniques de lutte contre la syphilis et au sein des campagnes de sensibilisation menées par l'Inpes en France.

Il est important de noter que tous les types de prévention bénéficient dans ces stratégies d'approches transversales permettant une conception, une mise en application et un suivi performant des actions de prévention :

- **une surveillance et une analyse épidémiologique, pierre angulaire du système permettant de caractériser au mieux les populations à risque et de suivre l'effet des actions ;**
- **un travail de partenariat avec les communautés touchées par l'épidémie et l'implication des sciences sociales permettant de concevoir des actions adaptées dans la forme et de trouver les leviers pour les mettre en place.**

Les recommandations émises en 2001 par le CSHPF, d'une part, de diffuser en population générale des messages sur les IST et le préservatif et d'autre part d'adapter ces messages pour la population à risque de syphilis, notamment sur le risque lié aux rapports bucco-génitaux non protégés, restent d'actualité.

La prise en charge des partenaires, également abordée par le CSHPH, fait l'objet du paragraphe suivant.

La place du *counseling* individuel n'est pas abordée car relevant de la prise en charge individuelle de la maladie.

VIII.2. Notification des partenaires

VIII.2.1. Introduction

La notification des partenaires consiste à informer les partenaires sexuels d'un cas index ayant une IST, de leur exposition à ce risque et de l'utilité d'être pris en charge.

L'intérêt de la notification est à la fois individuel (traitement des sujets contacts, prévention de la réinfection du sujet index) et collectif (contrôle de l'épidémie). Elle se justifie par le fait que l'infection des sujets contacts peut être asymptomatique ou négligée et constitue à ce titre un moyen complémentaire ou alternatif au dépistage, dont l'efficacité attendue est d'autant plus grande que le cas index a un plus grand nombre de partenaires.

On peut distinguer schématiquement 3 types de notifications :

- la notification assurée par les services de santé (*provider referral*) ;
- la notification assurée par le patient (*patient referral*) ;
- la notification assurée par le patient informé que l'absence de consultation des sujets contacts à une date donnée entraînera la notification par les services de santé (*contract referral*).

Une quatrième stratégie consiste à mettre à disposition du cas index la notification par *provider referral* et à lui laisser le choix entre cette option et celle du *patient referral*.

Quelle que soit la méthode, la première étape consiste à identifier les sujets contacts en différenciant les contacts potentiellement contaminants pour le sujet index des contacts potentiellement contaminés par le sujet index. De multiples stratégies peuvent être utilisées afin d'assurer selon les cas : i) le décompte des sujets contacts par le patient, ii) leur identification éventuelle, iii) le recueil éventuel des informations permettant de les contacter. Les résultats de la notification dépendent de la performance de la personne assurant cette tâche, que ce soit le patient ou un professionnel de santé, et par là même de son niveau d'information ou de formation. Elle dépend également des informations fournies, sur le fond et sur la forme, aux sujets contacts et de l'accessibilité pour eux des structures de diagnostic et de traitement.

La notification peut comporter des effets négatifs, potentiellement sévères, sur la psychologie du sujet index et des sujets notifiés ainsi qu'en termes de conséquences sur le couple (ruptures, violence conjugale). Selon la façon dont elle est pratiquée, ces effets secondaires sont susceptibles de varier.

De plus, le choix de la méthode utilisée (caractère obligatoire ou facultatif, respect ou non de l'anonymat) met en concurrence les principes de liberté individuelle (c'est-à-dire le droit des personnes malades à ne rien dévoiler de leur vie sexuelle) et ceux de l'intérêt collectif (c'est-à-dire l'intérêt de la population générale, et tout particulièrement des femmes en âge de procréer, de contrôler voire d'éliminer l'épidémie).

L'efficacité réelle et la balance bénéfique/risque de la notification des partenaires en termes d'impact de santé publique restent mal connues.

Ce chapitre est fondé sur :

- l'analyse des recommandations existantes ;
- l'analyse des revues systématiques sur la notification dans les IST en général :
 - revue Cochrane concernant les IST dans leur ensemble, publiée en 2001 (207) et intégrant les données des deux revues systématiques antérieures de 1994 (208) et 1999 (209),
 - revue systématique du NHS sur la prévention des IST (205) ;
- l'analyse des articles spécifiques à la syphilis.

VIII.2.2. Analyse des recommandations internationales

Les recommandations internationales concernant la notification sont reprises dans le *tableau 68* ci-dessous.

En France, la notification des partenaires est établie sur le modèle du *patient referral* puisque selon la loi n° 2001-616 du 11 juillet 2001 art. 75, un médecin, lorsqu'il diagnostique une maladie sexuellement transmissible, est tenu d'informer le patient :

- 1° de la maladie dont il est atteint ;
- 2° de la nécessité de suivre un traitement ;
- 3° de la nécessité d'avertir son ou ses partenaires sexuels de consulter un médecin ;
- 4° de tous les moyens de prévention disponibles permettant d'empêcher une contamination ultérieure.

S'il s'agit d'un mineur ou d'une personne légalement protégée, l'avertissement est donné, au jugement du médecin, soit à l'intéressé, soit aux parents ou au tiers responsable.

En 2003, une étude réalisée en France (210) portant sur un échantillon de 154 patients souffrant d'IST avait montré que, pour les patients ayant un partenaire, 22 % des médecins avaient délivré un test ou un traitement pour le partenaire sexuel du cas index, que 5 % d'entre eux avaient donné de la documentation destinée au partenaire, dans 12 % des cas le partenaire consultait en même temps que le cas index. Seulement 10 % des médecins n'informaient pas leurs patients sur la nécessité de notifier leurs partenaires. Pour les patients qui n'avaient pas ou avaient plusieurs partenaires, 72 % des médecins n'informaient pas leurs patients sur la notification du partenaire. Cette étude ne spécifiait pas le nombre de médecins interrogés.

Au total, concernant la prise en charge des sujets contacts, il existe un consensus au sein des recommandations analysées :

- sur la nécessité de traiter les sujets contacts ayant eu un rapport récent avec un patient porteur d'une syphilis précoce, du fait du risque de fausse négativité de la sérologie chez ces sujets. Le délai maximum entre le contact et le traitement présomptif (c'est-à-dire non fondé sur les résultats de la sérologie) est cependant variable d'une recommandation à l'autre : 30 jours selon les recommandations canadiennes, 6 semaines pour la SFD, 90 jours pour le CDC. Un traitement présomptif peut également être proposé si le risque de perdre de vue le sujet contact est élevé ou si la réalisation du test est impossible (notamment en cas de refus) ;
- sur la nécessité de tester et de traiter, si la sérologie revient positive, les autres sujets contacts ayant eu un rapport sexuel dans un délai qui dépend du stade de la syphilis du sujet index. Ce délai est respectivement de 3 mois, 6 mois et 1 an pour une syphilis primaire, secondaire et latente précoce selon le CDC et les recommandations canadiennes, de 2 ans pour une syphilis secondaire et latente précoce selon les recommandations européennes et britanniques. Cette procédure (test et traitement si résultat positif) doit être identique si la syphilis n'est pas certaine chez le sujet index selon les dernières recommandations françaises de la Société française de dermatologie. En cas de syphilis tardive, la notification concerne les partenaires sexuels de longue date ainsi que les enfants.

En France la déclaration de la maladie et la notification des partenaires ne sont pas obligatoires. L'information des sujets contacts doit être proposée et ne fait pas intervenir les services de santé. Il n'existe pas de recommandations, de formation ou d'outils d'aide à la notification dans le but d'en augmenter l'efficacité et d'en diminuer les effets secondaires sur le couple.

Tableau 68. Recommandations internationales sur la notification des partenaires.

Guidelines - pays	Recommandations
SFD 2006 – France (5)	<p>Examiner le patient contact</p> <p>Syphilis précoce certaine chez le sujet source :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si contact > 6 s, faire TPHA/VDRL, traiter si +, reconrôler à 3 m si – – si contact < 6 s, BBP et sérologie <p>Syphilis précoce douteuse chez le sujet source : idem contact > 6 s</p> <p>Syphilis tardive chez le sujet source : sérologie et BBP x 3 si sérologie positive.</p>
CDC 2006 (6) – USA	<p>Traitement présomptif (1 dose de BBP) des personnes exposées dans les 90 j précédant le diagnostic de Σ I, II ou LP, car la sérologie peut être faussement négative ; ou au-delà de 90 j si les tests sérologiques ne sont pas disponibles ou le suivi incertain.</p> <p>Pour la notification et le traitement présomptif (mais pas pour le choix du traitement), en cas de durée d'évolution inconnue, un TNT \geq 132 indique une syphilis récente.</p> <p>Les partenaires sexuels de longue date des patients atteints de Σ latente doivent être examinés, bénéficier d'une sérologie et être traités en fonction des résultats.</p> <p>Pour l'identification des partenaires à risque, les périodes avant traitement sont : 3 m + durée des symptômes, 6 m + durée des symptômes et 1 a respectivement pour les Σ I, II et LP</p>
Lignes directrices canadiennes 2006 (8) (et 1998 (7) si précisé) Canada	<p>DO des syphilis infectieuses (primaires, secondaires, latentes précoces).</p> <p>Traitement des partenaires exposés dans les 30 j (90 j dans la version 1998 (7)) en cas de Σ I, II ou LP par BBP 2,4 MU IM si le partenaire n'est pas fiable ou ne peut pas être testé (niveau 2).</p> <p>Notification : partenaires sexuels ou contact périnatal justifiant d'être identifiés, testés et traités si nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 m, 6 m et 1 a avant respectivement une Σ I, II ou LP - époux, partenaires de longue date et enfant selon les cas pour une Σ LT - mère et son/ses partenaires pour une syphilis congénitale <p>Avis spécialisé en cas de stade indéterminé.</p>
Revue comparative 2004 (9) – Europe	<p>Europe : pas de traitement systématique</p> <p>UK : BBP 2,4 MU IM ou doxycycline 100 mg <i>p.os</i> x 2/j- 14 j (alternative : azithromycine 1 g en 1 prise).</p>
Guidelines finlandais 2004 (10) – Finlande	<p>Tous les partenaires devraient avoir un test cardiolipidique, répété à 3 mois en cas de négativité.</p>

Tableau 68 (suite). Recommandations internationales sur la notification des partenaires.

Guidelines - pays	Recommandations
Australie 2004 (15)	Priorité élevée. Souvent possible uniquement en cas de Σ précoce. La notification doit être faite par un médecin, un hôpital ou un laboratoire.
CSHPF 2001 (3) – France	Proposer systématiquement d'informer le(s) partenaire(s) du risque de contagion et du traitement à réaliser.
<i>European Guidelines for the management of syphilis</i> 2001 (18) - Europe	Des différences propres à chaque pays sont observées. Dans l'idéal, tous les patients atteints de syphilis doivent être reçus pour bénéficier d'une notification des partenaires (par <i>patient referral</i> ou par <i>provider referral</i>). Pour les patients atteints de syphilis primaire, partenaires durant les 3 derniers mois, durant les 2 dernières années pour syphilis secondaire ou syphilis latente précoce. Cela inclut les partenaires des femmes enceintes infectées.
UK 2001 (16,17)	Tous les patients atteints de syphilis doivent être vus pour une notification des partenaires. Pour une syphilis primaire partenaires dans les 3 derniers mois, 2 ans pour syphilis secondaire et syphilis latente précoce (16) Les partenaires sexuels et les enfants nés de femmes ayant une syphilis latente tardive doivent bénéficier d'une notification. La période d'incubation entre l'infection initiale et le développement de la syphilis doit être utilisée pour définir les partenaires à notifier (17)

VIII.2.3. Analyse des revues systématiques

— *Revue Cochrane 2001 (207)*

Analyse critique des revues antérieures

Oxman *et al.* (208) ont réalisé en 1994 une revue systématique des études comparatives réalisées dans des pays développés (n = 2). Cette revue concluait :

- à l'existence de fortes preuves que des formes simples d'assistance du patient (cartes des services de santé, rappels téléphoniques) augmentaient le nombre de sujets contacts se présentant pour des soins ;
- à l'existence de faibles preuves que le *provider referral* permettait de notifier plus de sujets contacts que le *patient referral* dans le cas du VIH, alors que les résultats étaient d'interprétation difficile pour les autres IST ;
- à l'existence de preuves faibles montrant que des professionnels de santé entraînés étaient plus performants que des personnels non entraînés pour identifier les sujets contacts, sans preuve de résultats sur des critères comme le nombre de notifications ou de sujets traités ;
- à l'absence de preuve concernant les effets indésirables du *provider referral*.

Macke et Maher, en 1999 (209), ont réalisé une revue systématique n'incluant que des études comparatives américaines postérieures à 1980 (n = 13, dont 5 RCT) et concluaient :

- à l'identification de 0,03 à 0,24 IST (syphilis, chlamydiae, gonocoque, VIH) chez les partenaires par cas index et à un taux de 0,7 à 11 % d'infections chez les partenaires notifiés ;
- à la supériorité, fondée sur l'analyse d'études comparatives randomisées et non randomisées, du *provider referral* sur le *patient referral* en termes de nombre de patients notifiés et évalués médicalement ;
- à l'absence de preuve permettant de comparer les différentes méthodes de *patient referral*.

Méthode de la revue Cochrane

Ont été analysées les 11 essais comparatifs randomisés (n = 8 014)

- comparant :
 - soit *provider*, *patient* et/ou *contract referral* entre elles (7 études),
 - soit les différentes stratégies de *patient referral* (7 études),
 - aucune étude ne comparant entre elles les différentes stratégies de *provider referral* ou de *contract referral* ;
- concernant toutes les IST, dans tous types de services de santé, que les interventions concernent les patients (éducation en santé : documents écrits, vidéo, audio, *counseling*, assistance à la notification : cartes des services de santé, rappels, primes, documents vidéo, audio) ou les professionnels de santé de différents types (formation continue, évaluation des pratiques, *guidelines*, revue de littérature) ;
- en recherchant et en utilisant chaque fois que possible les critères de jugement comme le nombre de patients identifiés, localisés, notifiés, testés, diagnostiqués positifs, traités, les délais de ces critères, le taux de réinfection, les changements de comportement sexuel, l'impact émotionnel, les effets indésirables (violence domestique, suicide, divorce).

Neuf études provenaient de pays développés (8 aux États-Unis et 1 au Danemark), 8 concernaient des services publics de santé, une seule concernait spécifiquement la syphilis

et seules les 2 provenant de pays en voie de développement concernaient toutes les IST (dont une, la seule de cette revue, rapportait les effets indésirables).

Les études présentaient toutes des biais en termes soit de procédure de randomisation, d'aveugle, de recueil des données, de comparabilité des groupes étudiés, de gestion des perdus de vue.

Résultats de la revue

Concernant la comparaison des 3 stratégies :

- Sur le nombre de partenaires identifiés par le professionnel de santé :
 - les taux d'identification allaient de 0,75 à 6,9 partenaires par cas index ;
 - 4 études ne montraient pas de différence entre les 3 stratégies ;
 - 2 études montraient une supériorité du *patient referral* sur le *provider referral* (NNT 2,8 [IC 95 % : 1,8-5,9]) ou le *contract referral* (NNT = 2,5 [IC95% : 1,7-4,8]) ;
 - une étude concernant la syphilis (n = 1 966) montrait une supériorité du *contract referral* (NNT = 0,46 [IC 95 % : -0,51-- 0,41]) sur le *provider referral* sauf si le professionnel de santé (non médecin) avait la possibilité de faire faire la prise de sang sur le terrain (NNT 2 [IC 95 % 1,3-4,8]) ;
- Sur le nombre de partenaires notifiés, évalués médicalement ou traités :
 - l'étude sur les patients syphilitiques ne montrait pas de différence entre les stratégies sur le nombre de patients testés ou traités ;
 - une étude montrait que le *provider referral* était supérieur à 2 stratégies de *patient referral* sur le nombre de patients traités (0,72 vs 0,18 par sujet index) ;
 - une étude retrouvait une supériorité du *contract referral* sur le *patient referral* sur le taux de patients se présentant (0,62 vs 0,31 par sujet index) ou testés positifs (0,37 vs 0,31) ; une étude suggérait une tendance identique mais non significative ;
 - une étude fortement biaisée chez des patients VIH trouvait que le choix laissé au patient entre *patient referral* et *provider referral* était plus efficace que la pratique du *patient referral* seule, en termes de nombre de patients notifiés (0,23 vs 0,03) ;
 - les études comparant différentes modalités de *patient referral* suggéraient l'intérêt d'une séance d'éducation en santé menée par une infirmière et/ou du *counseling* au patient ;
 - il n'existait pas de donnée concernant les dangers de la notification en dehors d'une étude en Zambie non transposable à la France.
- Avec des stratégies laissant le choix aux patients, la préférence de ces derniers va plus souvent vers le recours au *provider* lorsque ce dernier maintient l'anonymat (82 % des sujets index, 71 % des patients notifiés).

— *Revue du NHS de 2004 (205)*

Méthode de la revue

Il s'agit d'une analyse systématique des revues de la littérature et des méta-analyses publiées en anglais depuis 1994, portant sur la prévention des maladies sexuellement transmissibles ainsi que sur la promotion de la santé dans le domaine sexuel. Les documents sélectionnés ont été évalués par deux rapporteurs et soumis à une grille d'évaluation de la qualité (revue systématique ou non, transparence dans la méthode, évaluation de la pertinence). Les articles ont été classés en 3 catégories : 1) satisfait tous les critères, 2) études satisfaisantes mais critères d'inclusion non présentés, 3) biais de sélection possibles pour les études sélectionnées. Un niveau de preuve était ensuite produit en 4 grades (niveau d'évidence suffisant, hésitation sur l'évidence car conclusions

contradictoires ou fondées exclusivement sur des articles de catégorie 2, niveau d'évidence insuffisant, pas de niveau d'évidence). Ces conclusions ont été soumises à une évaluation par les pairs.

Concernant la notification, 6 articles ont été sélectionnés dont 3 de catégorie 1 (Macke *et al.* 1999, Oxman *et al.* 1994, Mathews *et al.* 2003 répertoriant 26 études), et 3 de catégorie 3 (Cowan *et al.* 1996, Patrick 1997, Dehne and Snow 1999).

L'efficacité de la notification était évaluée sur la base du nombre de partenaires identifiés, notifiés, examinés ou traités.

Résultats de la revue

Les conclusions du NHS sont :

- Il y a des preuves suffisantes pour conclure que
 - la notification est une stratégie efficace pour détecter de nouveaux cas ;
 - le *provider referral* est plus efficace que le *patient referral* ;
 - le *patient referral* peut être amélioré par des formes simples d'assistance aux patients.
- Il y a des éléments de preuve :
 - sur le fait que le *patient referral* pourrait être amélioré par l'éducation et le conseil des patients ;
 - sur le fait que la notification est coût-efficace et que le *patient referral* est plus coût/efficace que le *provider referral*.
- Les preuves sont insuffisantes pour :
 - savoir si le *patient referral* peut être amélioré par la formation des professionnels de santé ;
 - faire quelque conclusion que ce soit sur les dangers potentiels (violence, etc.) de la notification.

Au total, les revues systématiques de littérature concernant la notification des partenaires dans le cadre global des IST indiquent :

- **que la notification des partenaires est une stratégie efficace pour détecter de nouveaux cas ; des études suggèrent un rapport coût/efficacité opportun ;**
- **que la notification réalisée par les services de santé (*provider referral*) est plus efficace que celle réalisée par le patient lui-même (*patient referral*), mais moins coût/efficace du fait des ressources nécessaires ;**
- **que notification réalisée par les patients, si elle est choisie, peut être améliorée par des formes simples d'assistance aux patients (cartes des services de santé, rappels téléphoniques). Elles suggèrent également l'intérêt de l'éducation et du conseil des patients pour améliorer l'efficacité de ce type de notification.**

Les données sont insuffisantes pour conclure sur les effets de la formation des professionnels de santé sur l'efficacité de la notification et pour qualifier et quantifier ses dangers potentiels (conséquences psychologiques, conséquences sur le couple : rupture, violence). Du fait de ce dernier point, le rapport bénéfice/risque ne peut pas être évalué.

VIII.2.4. Évaluation de l'efficacité de la notification pour la syphilis

Sept études, toutes américaines et publiées entre 1995 et 2005, ont évalué l'efficacité de la notification des partenaires dans le cadre de la syphilis :

- 2 études comparent le rendement de la notification à celui du dépistage direct (148,211) ;
- 2 études comparent le rendement de la notification durant un pic épidémique par rapport à avant ce pic : Kohl (212) et Klausner (83) ;
- 1 étude évalue le rendement de la notification dans la population homosexuelle masculine par rapport à la notification dans la population générale atteinte de syphilis : Hogben (213) ;
- 1 étude (214) évalue le rendement de la notification sans campagne spécifique puis avec une campagne ;
- 1 étude compare trois stratégies différentes de notification (215).

Une analyse économique complète les données d'efficacité dans 4 études (148,211,214,215). Les résultats de ces travaux sont présentés dans le *tableau 69* et le *tableau 70*.

L'efficacité de la notification était mesurée dans 6 études sur 7 par un critère intermédiaire (nombre de personnes notifiées par cas index) et par un critère final (nombre de nouveaux cas de syphilis trouvé par cas index). Dans la 7^e étude, l'efficacité était mesurée par le nombre de nouveaux cas de syphilis trouvé grâce à la notification comparée à celui trouvé lors du dépistage direct.

Ces travaux étaient difficilement comparables mais permettaient de documenter l'efficacité de la notification pour la syphilis.

Les conclusions pouvant être proposées suite à cette analyse sont :

- la notification permet de dépister des cas nouveaux de syphilis mais avec un intervalle très large entre les différentes études (de 0,049 à 1,2 nouveau cas par cas index) ;
- le rendement pourrait être plus important lorsque la notification se déroule exclusivement à partir de cas index atteints de syphilis récente (et non pas sur les personnes à risque), à condition que la proportion de partenaires anonymes dans ces populations ne soit pas trop importante. Il existe en effet des pertes importantes entre le nombre de partenaires signalés par les cas index et le nombre de cas pouvant être effectivement contactés, en particulier pour la population homosexuelle ;
- l'existence d'un pic épidémique n'améliorait pas sensiblement le rendement de la notification, voire même le diminuait lorsque l'épidémie touchait les homosexuels, en raison du nombre important de partenaires anonymes dans ces populations selon Klausner (83) ;
- l'étude sur les différents modes de notification ne permettait pas de trancher entre le *contract referral* et le *provider referral*. Aucune étude n'évaluait le *patient referral* ;
- la notification accroissait les coûts par cas dépisté (148,211,214), pour un rendement jugé faible par les auteurs. Cela les conduisait à ne pas recommander la notification des partenaires lorsque cette stratégie était comparée à d'autres méthodes de dépistage et, le cas échéant à cibler les populations permettant d'obtenir un haut rendement grâce à la notification. Une différence significative de coût n'a pu être observée dans l'étude (216) comparant le *contract referral* et deux stratégies de *provider referral*.

Tableau 69. Évaluation de l'efficacité de la stratégie de dépistage des partenaires.

	Reynolds (148)	Oxman (211)	Peterman (215)	Hogben (213)	Kohl (212)	Engelgau (214)	Klausner (83)
Pays	USA, Texas	USA, Oregon	USA, Floride et New Jersey	USA, 8 villes	USA, Louisiane	USA, Alabama	USA, San Fransisco
Sources	Laboratoires d'analyse + système de santé	Établissements IST et de santé locaux, prisons	Étude randomisée	Producteurs de soins	Producteurs de soins	Déclaration obligatoire	Services cliniques d'IST
Années	1994-1995	1989-1992	1990-1993	2003	1993-1996	1990-1991	2001-2002
Test utilisé	RPR + MHA-TP	VDRL + FTA	-	Non précisé	Non précisé	-	Non précisé
Stratégie de référence	Dépistage direct	Dépistage direct	Trois stratégies différentes de notification	Autres études publiées pour population générale	Autres études publiées + Étude de l'efficacité de la notification avant (1993-94) <i>versus</i> après (1995-96) le pic épidémique	Cas détectés avant la campagne de notification (1990)	Évolution de l'efficacité de la notification au cours du temps
Type de notification	Non précisé	<i>Provider referral</i>	<i>Contract referral, provider referral</i>	<i>Provider referral</i>	<i>Provider referral</i>	<i>Provider referral</i>	<i>Provider referral</i>
Population	Population à risque (sexuel, prison, drogues), prénatal + notification du partenaire	Population s'adressant à établissements IST, de santé locaux, prisons	Patients index	Hommes homosexuels	Patients atteints de syphilis en Louisiane	Cas détectés dans le cadre d'un contact avec le système de santé	Patients atteints de syphilis à San Fransisco
Type de syphilis du cas index	Primaire et secondaire	Primaire	Primaire, secondaire, latente	Non précisé	Primaire, secondaire, latente	Primaire	Primaire, secondaire, latente

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 69 (suite). Évaluation de l'efficacité de la stratégie de dépistage des partenaires.

	Reynolds (148)	Oxman (211)	Peterman (215)	Hogben (213)	Kohl (212)	Engelgau (214)	Klausner (83)
Nombre de tests effectués	186 897	35 314	-	-	-	-	-
Nombre de cas positifs dépistés (cas index)	176 897 individus testés par dépistage direct 2 282 cas de syphilis (0,012) 1 1567 personnes à risque devant notifier (cas index + personnes ayant eu un test de syphilis + consultants à risque) 567 cas de syphilis (0,049) 1,6 %	316 256 dépistages directs 44 nouveaux cas avec notification (0,17) 29 cas avec notification mais déjà diagnostiqués	1 966 randomisés pour notification : 586 <i>contract referral</i> 742 <i>provider referral</i> 638 <i>provider referral</i> avec analyse de sang à distance du partenaire	1 517	8 995 en 1993-94 3 932 en 1995-96	78 cas index avant la campagne de notification 151 cas index durant la campagne de notification	1 017
Taux de détection	1,6 %	0,9 %	-	Non pertinent	Non pertinent	-	Non pertinent
Nombre de partenaires identifiés par cas index ou personne à risque	Non fourni	1,75	6,4 en <i>contract referral</i> 4,2 en <i>provider referral</i> 6,9 en <i>provider referral</i> + sang	6,8	2,2 en 1993-94 2,3 en 1995-96	4,6 avant campagne de notification 6,8 pendant campagne de notification	9,7 en 2001 à 14,1 en 2002

Tableau 69 (suite). Évaluation de l'efficacité de la stratégie de dépistage des partenaires.

	Reynolds (148)	Oxman (211)	Peterman (215)	Hogben (213)	Kohl (212)	Engelgau (214)	Klausner (83)
Nombre de personnes contactées réellement par cas index ou personne à risque	Non fourni	0,67	1,4 en <i>contract referral</i> 1,4 en <i>provider referral</i> 1,4 en <i>provider referral + sang</i>	0,94	1,76	3,44 avant campagne de notification 5,2 pendant campagne de notification	Non donné
Nombre de nouveaux cas de syphilis identifiés à partir d'un cas index ou personne à risque	0,049	0,17	1,2 en <i>contract referral</i> 1,1 en <i>provider referral</i> 1,1 en <i>provider referral + sang</i>	0,09	0,25	0,37 avant campagne de notification 0,48 pendant campagne de notification	0,133 des partenaires en 2001, 0,094 en 2002
Critère de jugement sur l'efficacité de la notification	Rapport coût/efficacité (voir tableau suivant)	Contribution quantitative de la notification au dépistage	Entre les modes de contact	Autres études	étude avant-après	Accroissement des cas détectés suite à la campagne de notification	Étude avant-après
Efficacité	La notification est moins coût/efficace (cf. tableau d'analyse économique)	Contribution de la notification jugée mineure par rapport au dépistage direct	Pas de différence d'efficacité en fonction des modes de contacts	Moins efface que dans les autres études qui portent surtout sur hétérosexuels	Idem que données publiées Pas de modification de l'efficacité de la notification entre avant et après le pic épidémique	Oui p = 0,66	Baisse d'efficacité liée à l'augmentation des partenaires anonymes
Conclusion	Non favorable à la notification sauf si augmentation du nombre de partenaires cités par personnes notifiées	Non favorable	Favorable à la notification quelle que soit la méthode	Mitigée	Favorable à notification	Favorable mais privilégier la notification pour patients ayant haut rendement en raison du coût	Favorable en privilégiant le média Internet

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 70. Etudes évaluant la stratégie de dépistage des partenaires.

Etude/paramètre	Reynolds (148)	Oxman (211)	Peterman (215)	Engelgau (214)
Coût par personne testée	3,09 \$	2,88 \$	243 \$ par partenaire testé	8,8 \$
Coût par cas dépisté	De syphilis primaire : 1 322 \$ dans population à risque 1 561 \$ quand notification De syphilis secondaire : 2 025 \$ dans population à risque 2 578 \$ quand notification	383 \$ dépistage direct 486 \$ par notification	341 \$	771 \$ avant campagne 1 627 \$ pendant campagne avec notification
Coût par cas traité	1 322 \$ population à risque 1 354 \$ notification	-	317 \$ pour le <i>contract referral</i> 362 \$ pour le <i>provider referral</i> 343 \$ pour le <i>provider referral avec analyse de sang</i>	292 \$ avant campagne 346 \$ pendant campagne avec notification
Etude de sensibilité	Oui sur le nombre de partenaires cités	Établissements IST <i>versus</i> autres sites	Comparaison des trois stratégies	Non
L'étude de sensibilité modifie-t-elle le sens des résultats ?	Oui, la notification devient plus coût/efficace quand le nombre de partenaires cités par les personnes notifiées passe de 1,71 à 2 lorsque l'on tient compte des traitements prophylactiques dans l'efficacité.	Oui, le nombre de cas positifs à partir d'un cas index est de 0,21 dans les services cliniques d'IST contre 0,08 dans autres lieux.	Non	-
Conclusion	La notification est moins coût-efficace que le dépistage direct dans la population à risque mais résultat en limite de sensibilité.	La notification est globalement moins coût/efficace. Lorsque la prévalence de la syphilis est faible le diagnostic direct devient moins coût/efficace.	Pas de différence sensible dans le coût des différentes stratégies.	Le rapport coût/efficacité incrémental s'améliore de 32 % avec la campagne de notification mais le coût par cas dépisté augmente fortement.

VIII.2.5. Conclusion

L'intérêt de la notification des partenaires est à la fois individuel (traitement des sujets contacts, prévention de la réinfection du sujet index) et collectif (contrôle de l'épidémie). Plusieurs méthodes impliquant ou non les services de santé dans le recueil d'informations sur les sujets contacts et dans la prise de contact avec ces derniers existent.

La notification peut comporter des effets négatifs, potentiellement sévères, sur la psychologie du sujet index et des sujets notifiés ainsi qu'en termes de conséquences sur le couple (ruptures, violence conjugale). Selon la façon dont elle est pratiquée, ces effets secondaires sont donc susceptibles de varier.

De plus, le choix de la méthode utilisée (caractère obligatoire ou facultatif, respect ou non de l'anonymat) met en concurrence les principes de liberté individuelle (droit des personnes malades à ne rien dévoiler de leur vie sexuelle) et ceux de l'intérêt collectif (intérêt de la population générale, et tout particulièrement des femmes en âge de procréer, de voir l'épidémie contrôlée voire éradiquée).

Les éléments de réflexion issus de la littérature analysée et permettant d'évaluer la balance bénéfique/risque de la notification des partenaires sont résumés dans les paragraphes suivants.

1- Si l'on ne tient pas compte des modalités organisationnelles, l'utilité de la notification des partenaires et la définition des populations devant en bénéficier sont consensuelles, à des détails chronologiques près, dans les pays développés. Fait ainsi consensus l'intérêt de traiter de manière présomptive les sujets contacts ayant eu un rapport récent avec un patient porteur d'une syphilis précoce, ainsi que les sujets contacts plus anciens risquant d'être perdus de vue ou refusant la réalisation d'une sérologie. Il en est de même de l'intérêt de réaliser une sérologie et de traiter les sujets contacts plus anciens si la sérologie revient positive (le délai à prendre en compte dépend alors du stade de la syphilis précoce du sujet index). Enfin, en cas de syphilis tardive, la notification doit concerner les partenaires sexuels de longue date ainsi que les enfants.

2- En France, le Code de la santé publique prévoit que le sujet index doit être informé par le médecin le prenant en charge de la nécessité d'avertir son ou ses partenaires sexuels de consulter un médecin. La procédure de notification ne fait pas intervenir les services de santé et ne fait pas l'objet de recommandations, de formation ou de mise à disposition d'outils d'aide spécifiques visant à en augmenter l'efficacité et à en diminuer les effets secondaires psychologiques et sur le couple.

3- Les données de littérature disponibles sur les IST en général (comportant toutefois des biais importants) suggèrent que la notification des partenaires est une stratégie efficace pour détecter de nouveaux cas et que la notification réalisée par les services de santé est plus efficace que celle réalisée par le patient lui-même, mais pour un coût plus élevé du fait de l'organisation nécessaire, qui remet en cause son opportunité. Elles suggèrent également que la notification réalisée par les patients peut être améliorée en termes d'efficacité par des formes simples d'assistance aux patients (ex. : cartes des services de santé, rappels téléphoniques) et par une approche éducative et de conseil auprès des patients. Les données sont en revanche insuffisantes pour conclure sur les effets de la formation des professionnels de santé. Enfin, il est impossible de quantifier les dangers potentiels de la notification (conséquences psychologiques, conséquences sur le couple), ce qui ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfique/risque.

4- Les données spécifiques à la syphilis ne permettent pas de trancher entre les différents types de notification et confirment que la notification impliquant les services de santé présente un coût marginal élevé. Une des limites de la notification appliquée à l'épidémie actuelle de syphilis est liée à l'existence de nombreux partenaires anonymes au sein de la population la plus à risque.

Au total, les données disponibles en termes d'efficacité et de coût, ainsi que l'absence d'étude réalisée en France sur le sujet, ne permettent pas de recommander la mise en place d'une stratégie de notification impliquant les services de santé.

Des études supplémentaires seraient souhaitables sur les modalités de l'éducation du patient, la formation des professionnels de santé et les outils d'aide à la notification. Le but est d'améliorer la performance de la notification réalisée par le patient lui-même dans le cadre de la loi n° 2001-616 du 11 juillet 2001 art. 75. Il s'agit d'augmenter l'efficacité (taux de sujets contacts traités) mais aussi de minimiser les effets secondaires et de réduire les comportements à risque.

VIII.3. Traitement prophylactique par antibiotiques des populations à risque

VIII.3.1. Introduction

L'antibioprophylaxie des sujets à risque repose sur le rationnel suivant :

- elle permet d'accéder au réseau de sujets à risque de par la remise du traitement par les patients eux-mêmes et grâce à des actions menées directement sur le terrain. De ce fait elle est susceptible de toucher des personnes non accessibles au dépistage et à la notification ;
- elle permet un traitement précoce et est donc susceptible de limiter la durée de contagiosité des patients ;
- elle est rendue possible par l'existence de traitements peu coûteux et ayant, pour les défenseurs de l'approche, peu d'effets secondaires. Ce point est discutable principalement du fait de l'injection IM douloureuse et du risque allergique en cas d'utilisation de la BBP et des effets secondaires digestifs et de l'émergence rapide de résistance en cas d'utilisation de l'azithromycine ;
- Cependant, ne changeant pas les comportements à risque, l'effet attendu est transitoire et semble plus utile pour le contrôle temporaire de petites épidémies circonscrites, sauf à considérer le traitement continu de certaines populations.

Cinq études concernant l'administration d'un traitement antibiotique à des populations à risque, sans pratique préalable d'un test de dépistage, ont été identifiées (83,217-220).

Elles concernaient schématiquement 3 stratégies différentes.

VIII.3.2. Traitement antibiotique des partenaires dans le cadre de la notification à partir d'un cas index

Klausner *et al.* (83) rapportent l'expérience menée à San Francisco dans le cadre du programme de lutte contre l'épidémie de syphilis au sein de la communauté gay et bisexuelle. En juillet 2002, un programme spécifique a été mis en place consistant à fournir aux sujets index des traitements oraux – azithromycine 1 g – à remettre aux partenaires

sexuels récents et aux amis connus pour avoir été exposés ou à risque de syphilis. Cette stratégie était fondée sur le rationnel suivant :

- l'efficacité rapportée dans des études de faible effectif de l'azithromycine dans le traitement des sujets contacts ;
- l'efficacité et la sécurité de telles stratégies dans la prévention de la réinfection dans d'autres IST ;
- l'intérêt théorique d'utiliser le réseau personnel des sujets à haut risque ;
- l'intérêt théorique de favoriser la responsabilisation par rapport à la maladie.

Un travail spécifique sur le packaging des traitements à remettre avait été mené pour en favoriser l'acceptabilité. Le coût de chaque boîte était de 28 \$. 319 boîtes avaient été délivrées (147 à des patients, 145 à des partenaires, 27 à des sujets à risque).

Le programme a été arrêté en septembre 2004 du fait i) de l'observation rapide de résistances à l'azithromycine au sein de l'épidémie présente à San Francisco et ii) de la faible utilisation des traitements prophylactiques par rapport au nombre de partenaires rapportés.

VIII.3.3. Traitement ponctuel et systématique des sujets à risque dans le cadre d'une épidémie circonscrite

Rekart *et al.* (217) rapportent les résultats d'une expérience menée au Canada en 2000 en réponse à une épidémie de syphilis identifiée à partir de 1997 au sein d'une population principalement hétérosexuelle fréquentant les prostitués d'une zone défavorisée de Vancouver. Du fait du caractère localisé et bien identifié de l'épidémie une intervention publique visant à traiter systématiquement un maximum de sujets à risque (azithromycine 1,8 g *per os*) a été entreprise. Les participants (n = 4 384) étaient recrutés dans le quartier de Vancouver où travaillaient les prostitués et dans les villes où résidaient leurs clients selon une étude menée à partir de cas, et représentaient des individus considérés soit comme des prostitués, soit comme des clients, soit admettant avoir eu récemment des rapports non protégés. Ils étaient recrutés à l'occasion de deux actions de 6 jours à 1 mois d'intervalle par des infirmières spécialisées (dans la rue, en prison, dans des établissements spécialisés). Les participants considérés comme des relais importants dans la communauté étaient incités à prendre des traitements à destination de leurs contacts mais aussi de sujets difficiles à contacter directement. 41 à 81 % des prostitués ciblés ont été concernés par l'intervention (proportion inconnue pour les clients). Les résultats concernent les individus ayant acceptés de participer. À 6 mois, une diminution significative du nombre de cas mensuel de syphilis était notée (de 10,2 à 6,4) mais un retour au taux antérieur à l'intervention était noté 3 mois plus tard puis une augmentation significative du nombre de cas en 2001 au-delà de ce que l'évolution spontanée de l'épidémie laissait prévoir selon 4 modèles épidémiologiques. À la dose de 1,8 g, un tiers des participants se plaignaient d'effets secondaires digestifs (douleur abdominale, diarrhée) puis 10 % quand la dose a été baissée à 1,2 g chez les sujets < 50 kg et la remise du traitement assortie du conseil de l'ingestion de l'azithromycine au cours d'un repas. 18 cas compatibles avec une réaction de Jarish-Herxheimer ont été recueillis oralement lors de la première semaine. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Les conséquences en termes d'émergence de souches résistantes aux macrolides de pneumocoque et de gonocoques n'étaient pas significatives.

Au total, les enseignements à tirer de cette expérience étaient : i) la complexité mais la faisabilité de sa mise en œuvre, ii) son inefficacité à moyen terme avec présence d'un rebond d'incidence probablement lié à la recontamination des sujets à risque au contact de sujets infectés et non touchés par l'intervention dont la couverture de la population cible ne peut pas être totale et simultanée, iii) la nécessité d'une connaissance épidémiologique (réseaux, taille, localisation de la population à risque) très approfondie de l'épidémie

concernée. Du fait que ces conditions n'étaient pas rassemblées, les auteurs indiquaient ne plus envisager de telles interventions et mettaient en garde contre leur utilisation sur d'autres sites.

Une expérience antérieure menée en 1989 dans une zone très défavorisée de Philadelphie, à plus petite échelle et sans suivi à moyen terme, est rapportée par Hibbs et Gunn (219). Durant 6 jours, entre le 17 et le 28 avril, un programme de dépistage avec traitement empirique (non codifié) des sujets acceptant de participer a été réalisé. Cette action a été menée au sein de lieux en relation avec la prostitution et la vente de cocaïne, choisis sur la base d'informations obtenues auprès de patients syphilitiques. 136 patients ont accepté de participer. Les conséquences sur l'épidémie ne pouvaient pas être évaluées. Après le pic de nouveaux cas liés à l'action, une diminution du nombre de nouveaux cas dans les semaines suivant l'action a cependant été notée.

VIII.3.4. Traitement continu du groupe à très haut risque

Farley *et al.* (220) rapportent une étude concernant l'acceptabilité et les conséquences sur les comportements à risque d'un traitement antibiotique prophylactique au long cours. La stratégie défendue par les auteurs repose sur le traitement prolongé du groupe d'individus à très haut risque dit « *core group* » qui pourrait être à l'origine du maintien de l'épidémie de syphilis malgré les mesures de dépistage et de prise en charge des sujets contacts. Les freins à l'utilisation de cette stratégie seraient, selon les auteurs, le risque de refus par les personnes et les communautés concernées ainsi que les possibles effets paradoxaux *via* le relâchement des pratiques sexuelles. À ce titre une étude a été menée en Louisiane avec l'assentiment du CDC et dans le cadre du programme mené à Baton Rouge à l'aide d'une unité mobile. Les sujets présentant les facteurs de risque suivants : au moins 3 partenaires dans les 12 derniers mois ou au moins 2 dont un ayant probablement au moins un autre partenaire pouvaient être inclus. Les patients acceptant de participer choisissaient entre un traitement par BBP IM 2,4 MU toutes les 6 semaines ou un traitement oral par azithromycine 1 g toutes les 2 semaines. Y était associé à l'inclusion un traitement anti-chlamydiae et anti-gonocoque (cefixime + azythromycine dans le premier groupe, céfixime dans le deuxième). Sur 268 individus répondant aux critères d'inclusion, 186 (69 %) ont accepté de participer dont 174 ne présentaient pas de critère d'exclusion. 150 ont choisi la BBP (86 %) et 24 (14 %) l'azithromycine. 72 % ont pu être suivis à 4 semaines et à 4 mois. Le suivi de la tolérance au traitement montrait des douleurs au point d'injection de la BBP dans 72 % des cas, d'une durée moyenne de 2 jours, des douleurs abdominales et des diarrhées dans 27 % des cas (groupe azithromycine). Concernant les comportements sexuels il était noté à 4 semaines une diminution de la proportion d'individus déclarant avoir eu 2 ou plus de 2 partenaires dans les 30 derniers jours (40% vs 60%). Cette diminution existait également à 4 mois (31 %). Elle était significative à 4 semaines et à 4 mois. 95 % des personnes évaluées à 4 mois auraient été d'accord pour renouveler l'expérience (97 % dans le groupe BBP, 80 % dans le groupe azithromycine où les patients devaient venir tous les 15 jours chercher leur traitement). Les auteurs concluent à une acceptabilité correcte et à une absence d'aggravation des comportements à risque. Aucune évaluation comparative de l'effet de ce type de stratégie sur l'épidémie globale de syphilis n'est disponible. Dans l'hypothèse où elle serait considérée comme recevable, eu égard au caractère stigmatisant de l'intervention, c'est dans le cadre d'épidémie très circonscrite (comme au sein de prisons) ou de *core group* qu'elle semble envisageable.

VIII.3.5. Analyse économique

Le coût de ces opérations était évalué dans 3 études (83,218,219) et ne permettait pas d'apporter des conclusions car les méthodologies étaient très différentes.

Conclusion

Les stratégies d'antibioprophylaxie de la syphilis décrites utilisent soit la BBP soit l'azithromycine. Les individus reçoivent le traitement soit par l'intermédiaire des sujets index soit par l'intermédiaire d'interventions spécifiques de santé publique menées sur le terrain au sein des populations à risque ou connues pour être touchées par une épidémie. Le traitement peut être unique ou au long cours et concerner soit l'ensemble des sujets touchés par une épidémie circonscrite, soit uniquement le groupe à très haut risque.

Il n'a pas été retrouvé d'étude comparative apportant la preuve de l'efficacité de l'antibioprophylaxie des sujets à risque de syphilis comparativement à l'abstention ou à d'autres stratégies, notamment de dépistage et/ou de notification et/ou de prévention primaire.

Les données descriptives disponibles indiquent une possible efficacité à court terme des traitements ponctuels en cas d'épidémie circonscrite et bien caractérisée, permettant de caractériser et de toucher, au prix d'une action organisée, la population cible. La seule étude avec données à moyen terme montre que cet effet est transitoire (6 mois). Une seule étude montre une acceptabilité correcte d'un traitement au long cours des sujets à haut risque, avec préférence des individus pour la BBP sans que son effet sur l'épidémie soit documenté. Enfin, une étude montre que la simple remise du traitement aux partenaires par le sujet index se solde par un faible taux de participation.

Ces stratégies présentent plusieurs inconvénients : effets secondaires et émergence de résistance avec l'azithromycine, disqualifiant cet antibiotique dans cette indication, nécessité d'une injection IM douloureuse et risque allergique avec la BBP, lourdeur d'organisation des actions de terrain, taux de participation faible en l'absence d'action organisée, problèmes éthiques (stigmatisation) et réglementaires (remise de médicaments par le sujet index).

Compte tenu des insuffisances dans les résultats des études et des inconvénients de l'approche, il n'apparaît pas souhaitable de recommander cette stratégie en France, sauf en cas de petite épidémie circonscrite et bien documentée.

Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France

Tableau 71. Evaluation des campagnes d'administration d'un traitement prophylactique de la syphilis.

	Hibbs (219)	Blandford (218)	Klausner (83)
Pays	USA	USA	USA
Date de l'étude	1989	2002	2002
Population cible	Usagers de cocaïne et prostituées	Partenaires sexuels de cas index	Partenaires sexuels de cas index et personnes à risque
Effectif	136	Modélisation	147
Traitement	Peniciline	Une dose de 1 g d'Azithromycin	Une dose de 1 g d'Azithromycin
Référence	Avant programme	Traitement préventif : Benzathine penicilline	-
Coût de traitement	-	17,32 à 27,89\$	28 \$
Coût traitement d'une personne cible	402 \$	299,12 \$	-
Résultat	Imputabilité du programme non étudiable sur le nombre de cas de syphilis	Coût plus faible (299,12 \$) par rapport à la stratégie de référence (314,9 \$)	Peu de packs diffusés
Etude de sensibilité	Non	Sur prix et efficacité du traitement.	Non
Résistance aux antibiotiques	Non évaluée	Non évaluée	Augmenté
Evaluation	Faisabilité de l'approche sur une épidémie circonscrite	Favorable économiquement mais pas d'évaluation sur la capacité du traitement à enrayer l'épidémie.	Défavorable – Arrêt de l'expérience

ANNEXE I. LE DÉPISTAGE DE LA SYPHILIS AU SEIN DE L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

Texte rédigé par le Dr Marie-Hélène ELGHOZZI.

L'Établissement français du sang (EFS), établissement public de l'État, est l'opérateur unique pour la collecte des dons de sang, leur préparation, leur qualification et leur distribution aux établissements de soins en France. L'EFS est réparti sur tout le territoire français avec 14 établissements en France métropolitaine et 4 dans les départements d'outre-mer. Les dons de sang sont soumis à des analyses obligatoires définies dans le Livre 2 du Code de la santé publique. Ces analyses sont réalisées sur les 17 laboratoires de qualification biologique des dons (14 en métropole et 3 dans les DOM : la Guyane ne prélevant plus de dons de sang depuis le dernier quadrimestre de 2005). En 2004, 2 498 298 dons homologues ont été prélevés et analysés en France.

Le dépistage de la syphilis est obligatoire sur tous les dons de sang comme cela est indiqué dans le Code de la santé publique : Livre 2 - titre 2 - chapitre 1 – sous-section 2³. Il est réalisé en France sur tous les dons depuis 1947.

Rappel sur les tests disponibles pour le diagnostic

Trois groupes de méthodes de détection sont connus :

- Tests non tréponémiques : les tests de floculation de la cardiolipine, le « *Veneral Disease Research Laboratory Test* » (VDRL) et le « *Rapid plasma reagine test* » (RPR) sont basés sur la détection d'anticorps anticardiolipine, ils ont un taux de faux positifs de 5 % et sont donc toujours associés à un test spécifique. Les titres du VDRL et du RPR servent à suivre l'efficacité du traitement.
- Tests spécifiques des tréponèmes : les anticorps dirigés contre les protéines de l'endoflagelle de *Treponema pallidum* se forment lors de l'évolution de la syphilis. Cependant, les anticorps réagissent aussi vis-à-vis d'autres endoflagelles de tréponèmes (*Treponema phagedenis* biotype Reiter) avec des résultats faux positifs mais aussi faux négatifs. C'est la raison pour laquelle ils ne sont pas utilisés en diagnostic.
- Tests spécifiques de *Treponema pallidum* qui détectent les anticorps contre *Treponema pallidum* ou contre des antigènes de cet agent. Ces tests comprennent le TPHA, le FTA-ABS (*Fluorescent Treponema pallidum antibody absorption test*) et le test de Nelson, test de référence ; mais aussi les tests de type Elisa et les immuno-blots.
 - Dans le TPHA, les érythrocytes sont liés aux antigènes issus d'un lysat de *Treponema pallidum*. Le taux de faux positifs varie de 0,07 % à 2 à 3 % selon les lots de réactifs, les conditions de transport et de stockage, les conditions techniques de réalisation et leur standardisation. Les résultats faux négatifs existent aux phases précoces de la maladie avec environ 87 % à 90 % de positivité au bout de 4 semaines et des titres de 80 à 320, pour atteindre 100 % et un titre de 5 120 et plus dans une syphilis secondaire. La positivité du TPHA persiste longtemps à distance de la guérison, mais son titre a tendance à décroître au cours du temps.
 - Le FTA-ABS a une spécificité de 86 à 100 % à la phase primaire, de 100 % en phase de syphilis secondaire et de 96 à 100 % au-delà. La spécificité de 83 à 89 % n'est pas très élevée avec des réactions croisées vis-à-vis des infections (biorrelioses et

³ Analyses biologiques et dépistage

Directives 2005-62 du 30 septembre 2005 de la Commission portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil.

particulièrement maladie de Lyme) (Luther, B *et al.*). C'est pourquoi ce test, très sensible, est utilisé en test de confirmation pour valider une réactivité en TPHA.

- Les tests basés sur le principe de l'Elisa sont fabriqués soit à partir d'antigènes obtenus à partir de lysats tréponémiques complets, soit à partir de protéines antigéniques de *Treponema pallidum* recombinantes uniques ou associées entre elles (Fujimura, K *et al.*, Young H *et al.*, Zrein, M *et al.*, Hooper, NE *et al.*, Sambri, V *et al.*, Castro, R *et al.*, Ebel, L *et al.*, Maidment, C *et al.*, Hagedorn, HJ *et al.*, Cole, M *et al.*). Le mode d'obtention de ces protéines permet d'éliminer les fausses réactivités ou les réactions croisées avec d'autres agents (maladie de Lyme par exemple) par leur stratégie même d'obtention : dosage, purification (par chromatographie d'affinité).

Historique

Dès les années 1975– 1977, l'automatisation du dépistage de la syphilis a été mise en place par la technique VDRL (GAST-Diagast) ou RPR sur des automates allant de la distribution des échantillons à l'interprétation des réactions, automates de type Groupamatic notamment.

L'introduction des automates type Olympus PK7100 puis PK7200 (1991-1995) et leur généralisation progressive à partir de 1995 sur tous les établissements de transfusion sanguine a entraîné progressivement l'adaptation des techniques de dépistage de la syphilis. Celui-ci a été fait de façon automatisée avec un réactif TPHA. C'est cette technique d'agglutination d'hématies aviaires sensibilisées par des antigènes de lysat de *Treponema pallidum* qui est pratiquée en France métropolitaine sur automate Olympus PK7200 et sur microplaque dans les départements d'outre-mer.

Cette obligation technique a été définie dès 1995 dans l'arrêté du 4 janvier 1995 relatif aux bonnes pratiques de qualification biologiques des dons : « La sérologie de la syphilis : Le dépistage de la syphilis fait appel à une technique spécifique du *Treponema pallidum* basée sur l'hémagglutination type TPHA, ou à une technique de sensibilité au moins équivalente. Les analyses complémentaires au dépistage comprennent au moins un test dont le principe est différent de celui utilisé initialement. »

La mise en place de cette technique a provoqué une augmentation des rejets de dons et d'information de donateurs du fait de la détection, à côté des syphilis primaires déjà dépistées par le VDRL, de réactions cicatricielles anciennes et/ou méconnues.

Cela a entraîné également la nécessaire recherche d'outils diagnostiques complémentaires pour orienter l'information du donneur. Ceux-ci sont les moyens diagnostiques classiques de la syphilis :

- VDRL
- titrage du TPHA
- FTA IgG
- FTA IgM.

Tous ces tests, étant soit pratiqués localement, soit sous-traités par des laboratoires hospitaliers, mais sans automatisation.

Les résultats de ces démarches ont conduit à des données multiples et inexploitable sur le plan épidémiologique, et à des données diagnostiques peu concluantes à fournir à une population de donateurs de sang à faible risque, déjà préalablement sélectionnée, par l'exclusion des sujets ayant des antécédents de maladies sexuellement transmissibles et des facteurs de risque comportementaux exposant à ces maladies.

C'est pour cela qu'une recherche de moyens diagnostiques fiables automatisables, sensibles et spécifiques a été initiée pour compléter le dépistage en TPHA, avec une interprétation standardisée et objective.

- La spécificité : il fallait trouver un test automatisable, très sensible et très spécifique pour infirmer ou confirmer les réactivités observées en TPHA automatisé, dont la spécificité est médiocre.
- La sensibilité : le réactif de 2^e intention devait avoir au minimum la même capacité de détection des infections débutantes que le TPHA.

Les publications commençaient à être nombreuses (Fujimura, K *et al.*, Young H *et al.*, Zrein, M *et al.*, Hooper, NE *et al.*, Sambri, V *et al.*, Castro, R *et al.*, Ebel, L *et al.*, Maidment, C *et al.*, Hagedorn, HJ *et al.*, Cole, M *et al.*) concernant la sensibilité des réactifs Elisa et les protéines recombinantes utilisées pour ces réactifs et pour les immuno-blots (Norris, SJ).

Les résultats d'une étude publiée en 2000 (Schmidt, BL *et al.*) par Bruno L Schmidt, établissant une comparaison de sensibilité entre 9 différents tests Elisa disponibles vis-à-vis d'un panel de 52 échantillons de patients au stade de syphilis primaire avec des résultats en micro-agglutination négatifs (TPHA), nous ont encouragés à explorer la voie des tests Elisa comme 2^e test après le TPHA.

Les publications concernant l'immuno-blot ont étayé notre recherche d'un test de confirmation puisque plusieurs études démontraient la qualité de diagnostic précoce et spécifique des techniques de blot (Ebel, A. *et al.*, Hagedorn, HJ *et al.*)

D'autres études (Baker-Sander, SA *et al.*, Schouls, LM *et al.*, Ijsseslmuiden, OE *et al.*) démontrent clairement que la réponse précoce de nature IgM et IgG pendant la phase symptomatique de la syphilis primaire concerne les anti-TpN47, lipoprotéine majeure, immunogène, qui active les cellules endothéliales, ensuite apparaissent les anticorps dirigés contre TmpA, protéine transmembranaire (TpN44.5), contre TpN17, lipoprotéine qui stimulerait les réponses inflammatoires locales et non spécifiques, et contre TpN15 (Norris, SJ *et al.*).

C'est dans un contexte déjà bien exploré qu'une étude sur 99 dons de 99 donneurs présentant un TPHA positif de titre connu a été menée en Elisa et en immuno-blot. Ces données ont été confrontées à celles du questionnaire médical des donneurs lors de l'annonce du résultat du dépistage de la syphilis.

Deux tests de type Elisa ont été utilisés qui ont donné des résultats complètement concordants (Enzygnost Syphilis-Dade Behring et Trepanostika Syphilis Biomérieux). Le premier est un test préparé à partir d'un lysat de *Treponema pallidum* sur la phase solide, et basé sur le principe de capture ; alors que le second, avec un lysat viral également sur la phase solide, est un Elisa par compétition.

L'immuno-blot (Innolia Syphilis – Innogenetics) permet l'identification de 4 types d'anticorps spécifiques dirigés contre des protéines recombinantes de la membrane de *T. pallidum* TpN47 – TpN17 – TpN15 et TmpA (ou TpN44,5(a)).

Les résultats de cette étude non publiée ont conforté les données déjà existantes.

- Sur les 99 échantillons positifs en TPHA
 - 25 étaient Elisa négatifs et avaient un blot également négatif
 - 74 étaient positifs en Elisa et avaient un profil positif en immunoblot, selon les critères du réactif utilisé.
- Pour les 25 échantillons négatifs en Elisa et en blot 4 % avaient un TPHA > 1/160 ; 96 % un TPHA ≤ 1/160 :
 - 18/25 (72 %) avaient un TPHA au 1/80
 - 6/25 (24 %) avaient un TPHA au 1/160
 - 1/25 (4 %) avaient un TPHA au 1/320
- Alors que pour les 74 échantillons avec un profil cohérent positif, 51,4 % avaient un TPHA > 1/160 et 48,6 % avaient un TPHA ≤ 1/160 :
 - 12/74 (16,2 %) avaient un TPHA au 1/80
 - 24/74 (44,4 %) avaient un TPHA au 1/160

- 19/74 (25,7 %) avaient un TPHA au 1/320
 - 11/74 (14,8 %) avaient un TPHA au 1/640
 - 6/74 (8,1 %) avaient un TPHA au 1/1280
 - 2/74 (2,7 %) avaient un TPHA au 1/1280.
- Aucun échantillon n'a présenté de profil indéterminé ni de discordance entre ELISA et immuno-blot dans cette étude.
 - Parmi ces 99 échantillons, 49 ont été complétés par le questionnaire des donneurs correspondants revus.
 - Chez les 6 donneurs parmi les 25 ayant un Elisa négatif, qui ont pu être interrogés, aucun n'avait d'antécédent connu de syphilis ni de facteurs de risque.
 - Chez les 43 donneurs parmi les 74 avec un Elisa positif, 11 avaient eu une syphilis traitée, 8 des antécédents de syphilis et de MST, 12 n'avaient que des antécédents de MST. Chez 12 aucun antécédent ni facteur de risque n'a été retrouvé.
 - Enfin, dans cette étude, les scores du blot ont été parallèles aux ratios de l'Elisa ; les différents anticorps identifiés vis-à-vis des protéines recombinantes du blot ont une intensité qui suit le titre du TPHA et de l'Elisa. Les anticorps anti-TpN17 sont présents dès les titres bas et restent relativement stables, alors que les anti-TmpA surtout et, dans une moindre mesure, les anti-TpN45 et anti-TpN15 évoluent parallèlement au titre du TPHA.

Les conclusions de cette étude, présentée au congrès de la SFTS à Saint-Étienne, en juin 2003, ont conduit à envisager une nouvelle stratégie de dépistage permettant de différencier les réactions probablement non spécifiques en TPHA des résultats spécifiques.

Cette stratégie a été confortée par plusieurs études récentes évaluant la qualité des réactifs de dépistage de la syphilis basés sur l'Elisa, démontrant, quel que soit la composition antigénique de la phase solide (lysate de *Treponema pallidum* ou protéines recombinantes), leur sensibilité (Cole, M *et al.*, Afssaps 2004).

La mise en place du dépistage en Elisa a été progressivement réalisée dans tous les établissements régionaux à l'occasion de la parution de référentiels de janvier 2005 exigés par les nouvelles bonnes pratiques transfusionnelles en France (septembre 2003).

Algorithme appliqué actuellement pour le dépistage de la syphilis des dons de sang

- Niveau 1 : dépistage sur automate en TPHA.
- Niveau 2 : si réactivité, répétabilité du dépistage en TPHA à l'identique pour vérifier la permanence de la réaction et éliminer les interférences de la réalisation technique.
- Niveau 3 : si le TPHA est répétable, réalisation d'un dépistage en Elisa.
 - Si celui-ci est négatif : le résultat du dépistage serait « non spécifique » et rendu *INDETERMINE*.**
 - Si celui-ci est positif : les autres examens complémentaires sont laissés à l'appréciation du biologiste, un certain nombre réalisent un immuno-blot (fabriqué par Innogenetics) dont le score total et la présence de certains anticorps permettent d'orienter le message et le questionnaire médical lors de la consultation : syphilis ancienne avec réactivités cicatricielles ou processus actif ou récent.

**Cette notion, « indéterminé », a été introduite en 2006, à la lumière d'un cas de séroconversion précoce, présentant un TPHA positif répétable et un Elisa (Dade Behring) négatif.

Les réactifs utilisés

1. Le réactif utilisé en TPHA fait l'objet d'un appel d'offre national dans le cadre du dépistage des maladies transmissibles. Le TPHA retenu depuis 2004 est le réactif utilisé sur Olympus PK7200 avec un paramétrage de l'automate recommandé par le fournisseur en termes de volume de prélèvement de dilution et d'interprétation : Biorad-New market.

2. Les réactifs utilisés en Elisa font l'objet d'un marché régional. Certains EFS sous-traitent leurs analyses Elisa et blot à des régions les ayant déjà mis en place.

Références de l'annexe 1

- Baker-Zander SA, Fohn MJ, Lukehart SA. Development of cellular immunity to individual soluble antigen of *Treponema pallidum* during experimental syphilis. *J Immunol.* 1988;141:4363–4369.
- Baker-Zander SA, Hook EW 3rd, Bonin P, Handsfield HH, Lukehart SA. Antigens of *Treponema pallidum* recognized by IgG and IgM antibodies during syphilis in humans. *J Infect Dis.* 1985 Feb;151(2):264–272.
- Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, da L Exposto F. 2003 .Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *Journal of Clinical Microbiology*;41:250-253.
- Cole M, Perry K. 2004. Ten syphilis EIAs - MHRA 04109 (Nov 04) Medecine and Healthcare products Regulatory Agency ;2004.
- Cole M ,Dean L Perry K Parry JV 2004. Five syphilis agglutination assays - MHRA 04007 (Apr 04) Medecine and Healthcare products Regulatory Agency ;2004
- Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, Samson I, De Bosschere K, Hulstaert F, Zrein M. Validation of the INNO-LIA syphilis kit as a confirmatory assay for *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol.* 2000;38:215–219.
- Ebel A, Bachelart L, and Alonso J-M, 1998. Evaluation of a New Competitive Immunoassay (BioElisa Syphilis) for Screening for *Treponema pallidum* Antibodies at Various Stages of Syphilis *J. Clin. Microbiol.* 36: 358-361.
- Fujimura K, Ise N, Ueno E, Hori T, Fujii N, Okada M. Reactivity of recombinant *Treponema pallidum* (r-Tp) antigens with anti-Tp antibodies in human syphilitic sera evaluated by ELISA. *J Clin Lab Anal.* 1997;11:315–322.
- Hagedorn H-J, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, Hulstaert F, Pottel H, Zrein M. 2002. Evaluation of INNO-LIA Syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*;40:973-978.
- Hooper NE, Malloy DC, and Passen S, 1994. Evaluation of a *Treponema pallidum* enzyme immunoassay as a screening test for syphilis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1:477-481.
- Ijsselmuiden OE, Schouls LM, Stolz E, Aelbers GN, Agterberg CM, Top J, van Embden JD. Sensitivity and specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay using the recombinant DNA-derived *Treponema pallidum* protein TmpA for serodiagnosis of syphilis and the potential use of TmpA for assessing the effect of antibiotic therapy. *J Clin Microbiol.* 1989 Jan;27(1):152–157.
- Luther B, Moskophidis M. 1990. Antigenic cross-reactivity between *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, and *Treponema phagedenis*. *Zentralbl Bakteriol.* Nov;274(2):214-26.
- Maidment C, Woods A, Chan R. 1998. An evaluation of the Behring Diagnostics Enzygnost Syphilis enzyme immunoassay. *Pathology.* May;30(2):177-8.
- Norris SJ. The *Treponema pallidum* Polypeptide Research Group. Polypeptides of *Treponema pallidum*: progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles.
- Sambri V, Marangoni A, Simone MA, D'Antuono A, Negosanti M, and Cevenini R. 2001. Evaluation of recomWell Treponema, a novel recombinant antigen-based enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of syphilis. *Clin. Microbiol. Infect.* 7:200-205.
- Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1279–1282.
- Schouls LM, van der Heide HG, and van Embden JD. Characterization of the 35-kilodalton *Treponema pallidum* subsp. pallidum recombinant lipoprotein TmpC and antibody response to lipidated and nonlipidated *T. pallidum* antigens. *Infect Immun.* 1991 October; 59(10): 3536–3546.
- Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 1998;36:913–917.
- Zrein M, Maure I, Boursier F, Soufflet L. Recombinant antigen-based enzyme immunoassay for screening of *Treponema pallidum* antibodies in blood bank routine. *J Clin Microbiol.* 1995;33:525–527.

RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for public health surveillance of syphilis in the United States. Atlanta: CDC; 2003.
2. Ministère de la Santé et des Services, De la Boissière L, Drapeau M, Dupont M, Fournier B, Venne S. Les infections transmissibles sexuellement à déclaration obligatoire : prévenir et enrayer... situation et orientations 2003. <<http://www.msss.gouv.qc.ca/>> [consulté le 13-1-2006].
3. Le Conseil supérieur d'hygiène publique en France. Syphilis. Rapport 2001. Paris: DGS; 2001.
4. Janier M, Dupin N, Bouscarat F, Verret JL, Denoeux JP, Derancourt C, *et al.* Syphilis tardive. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(8-9 Pt 2):2S24-7.
5. Janier M, Dupin N, Gerhardt P, Schmutz JL, Timsit FJ, Verraes-Derancourt S, *et al.* Syphilis précoce. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(8-9 Pt 2):2S19-23.
6. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski MD, Berman SM. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines 2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-11):1-100.
7. Santé Canada, Groupe d'experts du Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Lignes directrices canadiennes pour les MTS. Ottawa: Santé Canada; 1998.
8. Agence de santé publique du Canada, Singh AE. Syphilis. Avant-première de chapitres sélectionnés des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement (ITS). In: Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement (ITS). 2006 ed. Ottawa: Santé Canada; 2006.
9. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2004;15(2):73-88.
10. Reunala T. Syphilis 2004. <<http://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.koti>> [consulté le 25-4-2006].
11. U.S.Preventive Services Task Force, Khan G, Washington AE, U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Syphilis. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2 ed. Rockville: AHRQ; 1996. p. 287-91.
12. U.S.Preventive Services Task Force, Calonge N, U.S.Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004;2(4):362-5.
13. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2003.
14. Venereology Society of Victoria, Australian College of Sexual Health Physicians. Syphilis. In: *National management guidelines for sexually transmissible infections*. Victoria: VSOV; 2002. p. 53-57.
15. Royal Australasian College of Physicians, Australasian Chapter of Sexual Health Medicine. Clinical guidelines for the management of sexually transmissible infections among priority populations. Sydney: RACP; 2004.
16. British Association for Sexual Health and HIV. UK national guideline for the management of early syphilis. London: BASHH; 2002.
17. British Association for Sexual Health and HIV, French P. UK national guideline for the management of late syphilis. London: BASHH; 2002.

18. Goh BT, Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):14-26.
19. Janier M. Syphilis : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Prat* 2004;54(4):376-82.
20. Grivois JP, Caumes E. Neurosyphilis : quand faut-il y penser ? *Rev Prat* 2004;54(4):396-9.
21. Mandelbrot L, Marcollet A. Syphilis au cours de la grossesse. *Rev Prat* 2004;54(4):392-5.
22. Dupin N. Syphilis : aspects cliniques. *BEH* 2001;35-36.
23. Huang J, Rogers WB, Bailey SB. Primary and secondary syphilis in the metropolitan area of Nashville and Davidson County, Tennessee: 1996 to 1998 epidemic described. *Sex Transm Dis* 2000;27(3):168-74.
24. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Syphilis: uncommon presentations in adults. *Clin Dermatol* 2005;23(6):555-64.
25. Scheck DN, Hook EW, I. Neurosyphilis. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8(4):769-95.
26. Termini BA, Music SI. The natural history of syphilis: a review. *South Med J* 1972;65(2):241-5.
27. Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, Cates W, Jr., Anderson RM. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis* 1997;24(4):185-200.
28. Akovbian V, Filatova E. Management of syphilis infected patients in Russia. In: Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. Geneva: WHO; 2002. p. 32-52.
29. Centers for Disease Control and Prevention, Kimberly A, Workowski MD, William C, Levine MD. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(RR-6):1-82.
30. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 2003;290(11):1510-4.
31. 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;337(5):307-14.
32. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, *et al*. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001;28(3):158-65.
33. Grassly NC, Fraser C, Garnett GP. Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. *Nature* 2005;433(7024):417-21.
34. Institut national de santé publique du Québec, Parent R, Dionne M. Le dépistage de la syphilis chez la femme enceinte. Avis scientifique. Beauport: INSPQ; 2006.
35. Singh R, McCloskey J. Syphilis in pregnancy. *Venereology* 2001;14:121-31.
36. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):424-30.
37. Walker DG, Walker GJ. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002;2(7):432-6.
38. British Association for Sexual Health and HIV, Daniels D, FitzGerald M, Ahmed-Yusuf I, Welch J, Radcliffe K, *et al*. Sexually

- transmitted infection screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006.
39. Organisation mondiale de la santé, Steen R, Broutet N, Yacobson I. Infections sexuellement transmissibles et autres infections de l'appareil reproducteur. Guide de pratiques essentielles. Genève: OMS; 2005.
40. Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):402-9.
41. US Preventive Services Task Force, Nelson HD, Glass N, Huffman L, Villemeyer K, Hamilton A, *et al.* Screening for syphilis: brief update. Rockville: AHRQ; 2004.
42. Walter GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 3(CD001143).
43. Riedner G, Dehne KL, Gromyko A. Recent declines in reported syphilis rates in eastern Europe and central Asia: are the epidemics over? *Sex Transm Infect* 2000;76(5):363-5.
44. Hook EW, Peeling RW. Syphilis control- a continuing challenge. *N Engl J Med* 2004;351(2):122-4.
45. Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis* 2005;32(7):458-63.
46. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, Rubin S, Braxton J, *et al.* A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association with HIV infection. *Sex Transm Dis* 2004;31(10):581-7.
47. Institut de veille sanitaire, Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Warszawski J, Couturier S, *et al.* Évaluation de l'action d'incitation au dépistage de la syphilis dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit. Paris, mai-septembre 2002. *InVS*; 2005.
48. Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, Fennema JS, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Infect* 2001;77(3):184-6.
49. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis* 2005;32(Suppl 10):S4-10.
50. Institut de veille sanitaire, Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France 2000-2002. Saint-Maurice: InVS; 2003.
51. Bouyssou-Michel A, Herida M, Janier M, Dupin N, Halioua B, Milpied B, *et al.* Surveillance de la syphilis en France, 2002-2004 : divergences d'évolution entre l'Île-de-France et les autres régions. *BEH* 2006;25:182-4.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis-United States, 2003-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(10):269-73.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis among men who have sex with men- New York City, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(38):853-6.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men- San Francisco and Los Angeles, California, 1998-2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(26):575-8.
55. Righarts AA, Simms I, Wallace L, Solomou M, Fenton KA. Syphilis surveillance and epidemiology in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2004;9(12):21-5.
56. The UK Collaborative Group for HIV and STI Surveillance. Mapping the issues. HIV and other sexually transmitted infections in the United Kingdom: 2005. London: HPA; 2005.

57. Doherty L, Fenton KA, Jones J, Paine TC, Higgins SP, Williams D, *et al.* Syphilis: old problem, new strategy. *BMJ* 2002;325(7356):153-6.
58. Marcus U, Bremer V, Hamouda O. Syphilis surveillance and trends of the syphilis epidemic in Germany since the mid-90s. *Euro Surveill* 2004;9(12):11-4.
59. Bremer V, Marcus U, Hofmann A, Hamouda O. Building a sentinel surveillance system for sexually transmitted infections in Germany, 2003. *Sex Transm Infect* 2005;81(2):173-9.
60. Sasse A, Defraye A, Ducoffre G. Recent syphilis trends in Belgium and enhancement of STI surveillance systems. *Euro Surveill* 2004;9(12):6-8.
61. Cowan S. Syphilis in Denmark-Outbreak among MSM in Copenhagen, 2003-2004. *Euro Surveill* 2004;9(12):25-7.
62. Vall Mayans M, Sanz B, Armengol P, Loureiro E. Outbreaks of infectious syphilis and other STIs in men who have sex with men in Barcelona, 2002-3 [electronic publication]. *Euro Surveill weekly* 2005;8(44).
63. Hiltunen-Back E, Haikala O, Koskela P, Vaalasti A, Reunala T. Epidemics due to imported syphilis in Finland. *Sex Transm Dis* 2002;29(12):746-51.
64. Cusini M, Ghislanzoni M, Bernardi C, Carminati G, Zerboni R, Alessi E, *et al.* Syphilis outbreak in Milan, Italy. *Sex Transm Infect* 2004;80(2):154.
65. Halsos AM, Edgardh K. An outbreak of syphilis in Oslo. *Int J STD AIDS* 2002;13(6):370-2.
66. van de Laar M, op de Coul ELM. Increase in STIs in the Netherlands slowed in 2003 [electronic publication]. *Euro Surveill weekly* 2004;8(49).
67. Payne L, Berglund T, Henriksson L, Berggren-Palme I. Re-emergence of syphilis in Sweden: results from a surveillance study for 2004 [electronic publication]. *Euro Surveill weekly* 2005;10(11).
68. Warszawski J, Bajos N. Activité sexuelle, contraception, maladies sexuellement transmissibles. In: *Baromètre santé 2000, résultats (volume 2)*. Vanves: CFES; 2000. p. 209-32.
69. Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. *Genitourin Med* 1994;70(1):15-21.
70. Cribier B, Asch PH, Tardieu JC. Declining rates of gonorrhoea and syphilis in Strasbourg, France: a 20-year study. *Genitourin Med* 1994;70(4):273-7.
71. Institut de veille sanitaire, Couturier E, Dupin N, Janier M, Halioua B, Yazdanpanah Y, *et al.* Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *BEH* 2001;35-36.
72. Dupin N, Jdid R, N'Guyen YT, Gorin I, Franck N, Escande JP. Syphilis and gonorrhoea in Paris: the return. *AIDS* 2001;15(6):814-5.
73. Couturier E, Michel A, Janier M, Dupin N, Semaille C. Syphilis surveillance in France, 2000-2003. *Euro Surveill* 2004;9(12):8-10.
74. Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau AL, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. *BEH* 2004;3:9-12.
75. 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 Med Interne* 2004;25(10):715-9.
76. Giard M, Queyron PC, Ritter J, Peyramond D, Trepo C, Miaillhes P, *et al.* The recent increase of syphilis cases in Lyon University hospitals is mainly observed in HIV-infected patients: descriptive data from a laboratory-based surveillance system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(4):441-3.
77. Abraham B, Marih L, Thevenet S, Marechal ES, Verdet C, Rozenbaum W, *et al.* Outbreak of syphilis among HIV-infected patients: descriptive data from a Parisian hospital. *Sex Transm Dis* 2005;32(11):718-9.
78. Muller P, Colombani F, Azi M, Belleoud A, Perino C, Chaud P, *et al.* Épidémie de syphilis en Guadeloupe en 2001 : lien avec la précarité sociale et la consommation de crack. *BEH* 2002;48:241-2.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis-United States, 2000-2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(43):971-3.
80. Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. *Sex Transm Dis* 2005;32(5):265-9.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis-United States, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(46):1117-20.
82. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000;27(1):53-9.
83. Klausner JD, Kent CK, Wong W, McCright J, Katz MH. The public health response to epidemic syphilis, San Francisco, 1999-2004. *Sex Transm Dis* 2005;32(10 Suppl):S11-S18.
84. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis* 2003;30(5):419-24.
85. Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, *et al.* The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis* 2005;32(4):220-6.
86. Poulton M, Dean GL, Williams DI, Carter P, Iversen A, Fisher M. Surfing with spirochaetes: an ongoing syphilis outbreak in Brighton. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):319-21.
87. Ashton M, Sopwith W, Clark P, McKelvey D, Lighton L, Mandal D. An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester. *Sex Transm Infect* 2003;79(4):291-3.
88. Cook PA, Clark P, Bellis MA, Ashton JR, Syed Q, Hoskins A, *et al.* Re-emerging syphilis in the UK: a behavioural analysis of infected individuals. *Commun Dis Public Health* 2001;4(4):253-8.
89. Hourihan M, Wheeler H, Houghton R, Goh BT. Lessons from the syphilis outbreak in homosexual men in east London. *Sex Transm Infect* 2004;80(6):509-11.
90. Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):311-3.
91. Hopkins S, Lyons F, Mulcahy F, Bergin C. The great pretender returns to Dublin, Ireland. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):316-8.
92. Cronin M, Domegan L, Thornton L, FitzGerald M, Hopkins S, O'Lorcain P, *et al.* The epidemiology of infectious syphilis in the Republic of Ireland. *Euro Surveill* 2004;9(12):14-7.
93. Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F. Resurgence in infectious syphilis in Ireland:

- an epidemiological study. *Sex Transm Dis* 2004;31(5):317-1.
94. van de Laar M, van Veen M, Coenen T. Continued increase of sexually transmitted infections in the Netherlands [electronic publication]. *Euro Surveill weekly* 2003;7(37).
95. van de Laar M, van Veen M, Götz H, Nuradini B, van der Meijden W, Thio B. Continued transmission of syphilis in Rotterdam, the Netherlands [electronic publication]. *Euro Surveill weekly* 2003;7(39).
96. van der Bij AK, Stolte IG, Coutinho RA, Dukers NH. Increase of sexually transmitted infections, but not HIV, among young homosexual men in Amsterdam: are STIs still reliable markers for HIV transmission? *Sex Transm Infect* 2005;81(1):34-7.
97. Centers for Disease Control and Prevention. The national plan to eliminate syphilis from the United States. Atlanta: CDC; 2006.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis. In: Sexually transmitted disease surveillance 2004. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2005. p. 29-39.
99. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis-United States, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(31):716-9.
100. Risser WL, Hwang LY. Congenital syphilis in Harris County, Texas, USA, 1990-92: incidence, causes and risk factors. *Int J STD AIDS* 1997;8(2):95-101.
101. Mobley JA, McKeown RE, Jackson KL, Sy F, Parham JS, Brenner ER. Risk factors for congenital syphilis in infants of women with syphilis in South Carolina. *Am J Public Health* 1998;88(4):597-602.
102. Warner L, Rochat RW, Fichtner RR, Stoll BJ, Nathan L, Toomey KE. Missed opportunities for congenital syphilis prevention in an urban southeastern hospital. *Sex Transm Dis* 2001;28(2):92-8.
103. Desenclos JC, Scaggs M, Wroten JE. Characteristics of mothers of live infants with congenital syphilis in Florida, 1987-1989. *Am J Epidemiol* 1992;136(6):657-61.
104. Rawstron SA, Jenkins S, Blanchard S, Li PW, Bromberg K. Maternal and congenital syphilis in Brooklyn, NY. Epidemiology, transmission, and diagnosis. *Am J Dis Child* 1993;147(7):727-31.
105. Steuerwald U, Sander J, Sander S, Janzen N, Andree M. Syphilis specific antibodies in newborn infants in Lower Saxony, Germany 1993-2001. *Sex Transm Infect* 2003;79(4):351-2.
106. Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N, Webster JP, *et al.* Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ* 1998;317(7173):1617-19.
107. Chudomirova K, Mihajlova E, Ivanov I, Lasarov S, Stefanova P. Congenital syphilis-missed opportunities for prenatal intervention. *Sex Transm Infect* 2002;78(3):224-5.
108. Zakoucka H, Polanecky V, Kastankova V. Syphilis et gonorrhée en République tchèque. *Euro Surveill* 2004;9(12):18-20.
109. Hiltunen-Back E, Haikala O, Koskela P, Reunala T. Augmentation de la syphilis en Finlande en relation avec l'épidémie russe. *Euro Surveill* 1996;1(1):1-2.
110. 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* 1999;75(1):3-17.
111. Buchacz K, Greenberg A, Onorato I, Janssen R. Syphilis epidemics and human immunodeficiency virus (HIV) incidence

among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention. *Sex Transm Dis* 2005;32(10 Suppl):S73-S79.

112. Taylor MM, Hawkins K, Gonzalez A, Buchacz K, Aynalem G, Smith LV, *et al.* Use of the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion (STARHS) to identify recently acquired HIV infections in men with early syphilis in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):505-8.

113. de Lissovoy G, Zenilman J, Nelson KE, Ahmed F, Celentano DD. The cost of a preventable disease: estimated U.S. national medical expenditures for congenital syphilis, 1990. *Public Health Rep* 1995;110(4):403-9.

114. Bateman DA, Phibbs CS, Joyce T, Heagarty MC. The hospital cost of congenital syphilis. *J Pediatr* 1997;130(5):752-8.

115. Stray-Pedersen B. Cost-benefit analysis of a prenatal preventive programme against congenital syphilis. *NIPH Ann* 1980;3(1):57-66.

116. Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 1983;10(4):167-72.

117. Garland SM, Kelly VN. Is antenatal screening for syphilis worth while? *Med J Aust* 1989;151(7):368-72.

118. Phaosavasdi S, Snidvongs W, Thasanapradit P, Asavapiriyanon S, Ungthavorn P, Bhongsvej S, *et al.* Cost-benefit analysis of diagnosis and treatment of syphilis in pregnant women. *J Med Assoc Thai* 1987;70(2):90-5.

119. Jenniskens F, Obwaka E, Kirisuah S, Moses S, Yusufali FM, Achola JO, *et al.* Syphilis control in pregnancy: decentralization of screening facilities to primary care level, a demonstration project in Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48(Suppl):S121-S128.

120. Connor N, Roberts J, Nicoll A. Strategic options for antenatal screening for syphilis in the United Kingdom: a cost effectiveness analysis. *J Med Screen* 2000;7(1):7-13.

121. Abyad A. Cost-effectiveness of antenatal screening for syphilis. *Health Care Women Int* 1995;16(4):323-8.

122. Obisesan KA, Ahmed Y. Routine antenatal syphilis screening-a case against. *Afr J Med Med Sci* 1999;28(3-4):185-7.

123. Williams K. Screening for syphilis in pregnancy: an assessment of the costs and benefits. *Community Med* 1985;7(1):37-42.

124. Kiss H, Widhalm A, Geusau A, Husslein P. Universal antenatal screening for syphilis: is it still justified economically? A 10-year retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112(1):24-8.

125. Chesson HW, Pinkerton SD, Irwin KL, Rein D, Kassler WJ. New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model. *AIDS* 1999;13(11):1387-96.

126. Chesson HW, Pinkerton SD. Sexually transmitted diseases and the increased risk for HIV transmission: implications for cost-effectiveness analyses of sexually transmitted disease prevention interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(1):48-56.

127. Chesson HW, Pinkerton SD, Voigt R, Counts GW. HIV infections and associated costs attributable to syphilis coinfection among African Americans. *Am J Public Health* 2003;93(6):943-8.

128. Schmid GP. Serologic screening for syphilis. Rationale, cost, and realpolitik. *Sex Transm Dis* 1996;23(1):45-50.

129. Grenfell B, Bjornstad O. Sexually transmitted diseases: epidemic cycling and immunity. *Nature* 2005;433(7024):366-7.

130. US Preventive Services Task Force, US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection. Recommendation statement. Rockville: AHRQ; 2004.
131. Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group. *Commun Dis Public Health* 2000;3(3):158-62.
132. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000;76(5):403-5.
133. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(1):1-21.
134. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):439-46.
135. Dorigo-Zetsma JW, Belewu D, Meless H, Sanders E, Coutinho RA, Schaap A, *et al.* Performance of routine syphilis serology in the Ethiopian cohort on HIV/AIDS. *Sex Transm Infect* 2004;80(2):96-9.
136. Aktas G, Young H, Moyes A, Badur S. Evaluation of the serodia *Treponema pallidum* particle agglutination, the Murex Syphilis ICE and the Enzywell TP tests for serodiagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2005;16(4):294-8.
137. Castro RR, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto FL. Evaluation of the passive particle agglutination test in the serodiagnosis and follow-up of syphilis. *Am J Clin Pathol* 2001;116(4):581-5.
138. Pope V, Fears MB, Morrill WE, Castro A, Kikkert SE. Comparison of the Serodia *Treponema pallidum* particle agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTek Reagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2543-5.
139. Arrêté du septembre 2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal officiel* 2005;11 octobre 2005(237).
140. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Contrôle national de qualité sérologie virale - 06VIR1 et contrôle national de qualité bactériologie - 06BAC1. Saint-Denis La Plaine: Afssaps; 2006.
141. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Saint-Denis La Plaine: Afssaps; 2004.
142. Young H, Moyes A, McMillan A, Robertson DH. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourin Med* 1989;65(2):72-8.
143. Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? *J Clin Pathol* 1992;45(1):37-41.
144. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004;80(5):411-4.
145. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto FL. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):250-3.
146. Goel N, Sharma M, Gupta N, Sehgal R. Rapid immunochromatographic test for syphilis. *Indian J Med Microbiol* 2005;23(2):142-3.
147. Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for

- determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1279-82.
148. Reynolds SL, Kapadia AS, Leonard L, Ross MW. Examining the direct costs and effectiveness of syphilis detection by selective screening and partner notification. *J Public Health Med* 2001;23(4):339-45.
149. West B, Walraven G, Morison L, Brouwers J, Bailey R. Performance of the rapid plasma reagin and the rapid syphilis screening tests in the diagnosis of syphilis in field conditions in rural Africa. *Sex Transm Infect* 2002;78(4):282-5.
150. Diaz T, Almeida MG, Georg I, Maia SC, De Souza RV, Markowitz LE. Evaluation of the determine rapid syphilis TP assay using sera. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(1):98-101.
151. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairosse J, *et al.* Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ* 2006;84(2):97-104.
152. Marangoni A, Sambri V, Accardo S, Cavrini F, D'Antuono A, Moroni A, *et al.* Evaluation of LIAISON *Treponema* Screen, a novel recombinant antigen-based chemiluminescence immunoassay for laboratory diagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(10):1231-4.
153. Rodriguez I, Alvarez EL, Fernandez C, Miranda A. Comparison of a recombinant-antigen enzyme immunoassay with *Treponema pallidum* hemagglutination test for serological confirmation of syphilis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(3):347-9.
154. Sato NS, de Melo CS, Zerbini LC, Silveira EP, Fagundes LJ, Ueda M. Assessment of the rapid test based on an immunochromatography technique for detecting anti-*Treponema pallidum* antibodies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(6):319-22.
155. Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, Hulstaert F, Pottel H, Zrein M. Evaluation of INNO-LIA syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. *J Clin Microbiol* 2002;40(3):973-8.
156. Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, Samson I, De BK, *et al.* Validation of the INNO-LIA syphilis kit as a confirmatory assay for *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):215-9.
157. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1998;36(4):913-7.
158. World Health Organization, The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI), Peeling RW. Report on laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Results from 8 SDI sites. Diagnostic Evaluation Series ed. Geneva: WHO; 2003.
159. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Cole M, Perry K. Ten syphilis EIAs - MHRA 04109. London: MHRA; 2004.
160. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* Elisa syphilis, tests de diagnostic rapides et assimilés permettant la recherche des anticorps anti-*Treponema pallidum*. Saint-Denis La Plaine: Afssaps; 2005.
161. Rawstron SA, Mehta S, Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2004;31(2):123-6.
162. US Preventive Services Task Force, US Preventive Services Task Force. Syphilis

- infection, screening. In: The guide to clinical preventive services, 2006: recommendations of the US Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2006. p. 98-100.
163. World Health Organization. Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance. Geneva: WHO; 1997.
164. Santé Canada, Groupe d'experts du Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). L'essentiel des lignes directrices canadiennes pour les MTS. Ottawa: Santé Canada; 1998.
165. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 5th ed. Washington: ACOG; 2002.
166. Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, Wendel GD, Jr. State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1178-83.
167. Hunt JM, Lumley J. Are recommendations about routine antenatal care in Australia consistent and evidence-based? *Med J Aust* 2002;176(6):255-9.
168. Chen JL, Bovee MC, Kerndt PR. Sexually transmitted diseases surveillance among incarcerated men who have sex with men-an opportunity for HIV prevention. *AIDS Educ Prev* 2003;15(1 Suppl A):117-26.
169. Wendel GD, Jr., Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S200-S209.
170. Haskell RJ. A cost-benefit analysis of California's mandatory premarital screening program for syphilis. *West J Med* 1984;141(4):538-41.
171. Clark KL, Kelley PW, Mahmoud RA, Goldenbaum MB, Meyer GS, Fetters LJ, *et al.* Cost-effective syphilis screening in military recruit applicants. *Mil Med* 1999;164(8):580-4.
172. Silberstein GS, Coles FB, Greenberg A, Singer L, Voigt R. Effectiveness and cost-benefit of enhancements to a syphilis screening and treatment program at a county jail. *Sex Transm Dis* 2000;27(9):508-17.
173. Felman YM. Should premarital syphilis serologies continue to be mandated by law? *JAMA* 1978;240(5):459-60.
174. Howell P, Mayne K, Puckett A, Entwistle C, Selkon J. Serological screening tests for syphilis in pregnancy: results of a five year study (1983-87) in the Oxford region. *J Clin Pathol* 1989;42(12):1281-4.
175. Kuiper H, Richwald GA, Rotblatt H, Asch S. The communicable disease impact of eliminating publicly funded prenatal care for undocumented immigrants. *Matern Child Health J* 1999;3(1):39-52.
176. Bryce RL, Pritchard RC. The cost of routine antenatal screening for syphilis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1981;21(4):211-3.
177. Fonck K, Claeys P, Bashir F, Bwayo J, Fransen L, Temmerman M. Syphilis control during pregnancy: effectiveness and sustainability of a decentralized program. *Am J Public Health* 2001;91(5):705-7.
178. Watson-Jones D, Oliff M, Terris-Prestholt F, Changalucha J, Gumodoka B, Mayaud P, *et al.* Antenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa: lessons learned from Tanzania. *Trop Med Int Health* 2005;10(9):934-43.
179. Terris-Prestholt F, Watson-Jones D, Mugeye K, Kumaranayake L, Ndeki L, Weiss H, *et al.* Is antenatal syphilis screening still cost effective in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Infect* 2003;79(5):375-81.
180. Hira SK, Bhat GJ, Chikamata DM, Nkowane B, Tembo G, Perine PL, *et al.* Syphilis intervention in pregnancy: Zambian

demonstration project. *Genitourin Med* 1990;66(3):159-64.

181. Bajos N, Moreau C, Leridon H, Ferrand M. Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans ? *Population et sociétés* 2004;407:1-4.

182. Inspection générale des affaires sociales, Rousseau-Giral AC, Schmieder E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du sida et de la tuberculose. Paris: Igas; 2003.

183. Direction générale de la santé, Sous-Direction de la santé et de la société-Décision de la lutte contre le VIH et les MST. Recrudescence des cas de syphilis [échange de courriers DGS et préfectures]. Paris: DGS; 2002.

184. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Callagher D, Parayre C. La prophylaxie sanitaire en 1997. Paris: Drees; 1998.

185. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Circulaire DGS/SD5A/SD5C/SD6A/ n° 2005-220 du 6 mai 2005 relative à la mise en œuvre du transfert à l'État des compétences en matière de vaccination et de lutte contre le cancer, la tuberculose, la lèpre et les infections sexuellement transmissibles. *Bulletin officiel* 2005;6:54-65.

186. Moulin AM. Alerte ... la syphilis ! *L'Histoire* 2003;(272):26-7.

187. Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Circulaire DGS/DHOS/SD6A/E 2 n° 2004-371 du 2 août 2004 relative aux consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG). *Bulletin officiel* 2004;35.

188. Direction générale de la santé, Mairie de Paris, Direction des affaires sanitaires et sociales de Paris. Lancement de la campagne d'information et de prévention de la syphilis 2002. <http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/alert_syphilis/syphilis.pdf> [consulté le 23-3-2006].

189. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Abenhaim L, Coulaud JP. La syphilis en France. Ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire. *État de santé* 2002;1.

190. Une résurgence alarmante de la syphilis depuis 3 ans. Dossier de presse. Point presse du 14 novembre 2002. 2002. <<http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/02/dp021114.pdf>>.

191. Peterman TA, Collins DE, Aral SO. Responding to the epidemics of syphilis among men who have sex with men: introduction to the special issue. *Sex Transm Dis* 2005;32(Suppl 10):S1-S3.

192. Douglas JM, Jr., Peterman TA, Fenton KA. Syphilis among men who have sex with men: challenges to syphilis elimination in the United States. *Sex Transm Dis* 2005;32(10 Suppl):S80-S83.

193. Sarriot E, Le Vu B, Sednaoui P, Goulet V, Les biologistes de RENASYPH. Surveillance de la syphilis par l'intermédiaire des laboratoires d'analyse médicale. Réseau RENASYPH 1991 - 1992 - 1993. *BEH* 1994;30:131-2.

194. Internet syphilis testing. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17(8):436-7.

195. Levine DK, Scott KC, Klausner JD. Online syphilis testing-confidential and convenient. *Sex Transm Dis* 2005;32(2):139-41.

196. McFarlane M, Kachur R, Klausner JD, Roland E, Cohen M. Internet-based health promotion and disease control in the 8 cities: successes, barriers, and future plans. *Sex Transm Dis* 2005;32(Suppl 10):S60-S64.

197. Ciesielski C, Kahn RH, Taylor M, Gallagher K, Prescott LJ, Arrowsmith S. Control of syphilis outbreaks in men who

- have sex with men: the role of screening in nonmedical settings. *Sex Transm Dis* 2005;32(10 Suppl):S37-S42.
198. Kahn RH, Moseley KE, Thilges JN, Johnson G, Farley TA. Community-based screening and treatment for STDs: results from a mobile clinic initiative. *Sex Transm Dis* 2003;30(8):654-8.
199. Blank S, Gallagher K, Washburn K, Rogers M. Reaching out to boys at bars: utilizing community partnerships to employ a wellness strategy for syphilis control among men who have sex with men in New York City. *Sex Transm Dis* 2005;32(10 Suppl):S65-S72.
200. Lambert NL, Fisher M, Imrie J, Watson R, Mercer CH, Parry JV, *et al.* Community based syphilis screening: feasibility, acceptability, and effectiveness in case finding. *Sex Transm Infect* 2005;81(3):213-6.
201. Ross MW, Chatterjee NS, Leonard L. A community level syphilis prevention programme: outcome data from a controlled trial. *Sex Transm Infect* 2004;80(2):100-4.
202. Vega MY, Roland EL. Social marketing techniques for public health communication: a review of syphilis awareness campaigns in 8 US cities. *Sex Transm Dis* 2005;32(Suppl 10):S30-S36.
203. Montoya JA, Kent CK, Rotblatt H, McCright J, Kerndt PR, Klausner JD. Social marketing campaign significantly associated with increases in syphilis testing among gay and bisexual men in San Francisco. *Sex Transm Dis* 2005;32(7):395-9.
204. Law DC, Serre ML, Christakos G, Leone PA, Miller WC. Spatial analysis and mapping of sexually transmitted diseases to optimise intervention and prevention strategies. *Sex Transm Infect* 2004;80(4):294-9.
205. National Health Service, Health Development Agency, Ellis S, Grey A. Prevention of sexually transmitted infections (STI's): a review of reviews into the effectiveness of non-clinical interventions. 1 ed. NHS; 2004.
206. US Preventive Services Task Force, Atkins D. Counseling to prevent HIV infection and other sexually transmitted diseases. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2 ed. Rockville: AHRQ; 1996. p. 723.
207. Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Lombard C, Gutmacher S, Oxman A, *et al.* Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 4(CD002843).
208. Oxman AD, Scott EA, Sellors JW, Clarke JH, Millson ME, Rasooly I, *et al.* Partner notification for sexually transmitted diseases: an overview of the evidence. *Can J Public Health* 1994;85(Suppl 1):S41-S47.
209. Macke BA, Maher JE. Partner notification in the United States: an evidence-based review. *Am J Prev Med* 1999;17(3):230-42.
210. International Society for Sexually Transmitted Disease Research, Warszawski J, Couturier E, Ribert E, Dupond-Monot S, Mertz JP, *et al.* STI and HIV counseling and partner notification in France [abstract]. In: 2003 ISSTD Congress. Stemming the tide of STDs and HIV. Ottawa, Canada: ISSTD; 2003. p. 134.
211. Oxman GL, Doyle L. A comparison of the case-finding effectiveness and average costs of screening and partner notification. *Sex Transm Dis* 1996;23(1):51-7.
212. Kohl KS, Farley TA, Ewell J, Scioneaux J. Usefulness of partner notification for syphilis control. *Sex Transm Dis* 1999;26(4):201-7.
213. Hogben M, Paffel J, Broussard D, Wolf W, Kenney K, Rubin S, *et al.* Syphilis partner notification with men who have sex

with men: a review and commentary. *Sex Transm Dis* 2005;32(Suppl 10):S43-S47.

214. Engelgau MM, Woernle CH, Rolfs RT, Greenspan JR, O'Cain M, Gorsky RD. Control of epidemic early syphilis: the results of an intervention campaign using social networks. *Sex Transm Dis* 1995;22(4):203-9.

215. Peterman TA, Toomey KE, Dicker LW, Zaidi AA, Wroten JE, Carolina J. Partner notification for syphilis: a randomized, controlled trial of three approaches. *Sex Transm Dis* 1997;24(9):511-8.

216. Gibson JJ, Lindman T. Cost-effectiveness of contact tracing versus screening to find syphilis cases: further study is needed. *Sex Transm Dis* 1996;23(5):441-3.

217. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, Maginley JJ, Jones HD, Bajdik CD, *et al.*

Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet* 2003;361(9354):313-4.

218. Blandford JM, Gift TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *Sex Transm Dis* 2003;30(6):502-8.

219. Hibbs JR, Gunn RA. Public health intervention in a cocaine-related syphilis outbreak. *Am J Public Health* 1991;81(10):1259-62.

220. Farley TA, Cohen DA, Kahn RH, Lolis S, Johnson G, Martin DH. The acceptability and behavioral effects of antibiotic prophylaxis for syphilis prevention. *Sex Transm Dis* 2003;30(11):844-9.