

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحرر العلمى
جامعة أبو بكر بلقاىد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME EN PHARMACIE**

THEME

La syphilis

Encadré par :

Dr Amira ILES

Maitre-assistante en Microbiologie

Présenté par :

Mr Youssouf ImaEddine FANDI

Mr Mohammed Soheyb GUELLIL

**Année universitaire
2014 - 2015**

DÉDICACE

CE TRAVAIL MODESTE EST DÉDIÉ :

A NOS CHÈRES MÈRES ET NOS PÈRES,

A TOUS NOS PROCHES DE LA FAMILLE, NOS SŒURS ET NOS FRÈRES,

*A TOUS NOS CHÈRES AMIS ET NOS COLLÈGUES DE L'UNIVERSITÉ DE
TLEMCEN,*

A TOUS NOS ENSEIGNANTS LE LONG DE NOS VIES UNIVERSITAIRES,

ET A NOTRE GRAND PAYS L'ALGERIE.

YOUCEF ET SOHEYB

REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos louanges à dieu -الله- le tout puissant pour nous avoir permis d'accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier infiniment Dr ILES d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour son encouragement et ses discussions scientifiques enrichissantes, ainsi pour ses conseils et orientation pour le bien de ce travail.

Nous remercions aussi toute l'équipe du laboratoire de Microbiologie de l'hôpital CHU de Tlemcen, pour leur gentillesse et leur aide considérable.

Enfin, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin pour accomplir ce modeste travail.

Avant- propos :

Les maladies transmissibles tuent et causent des invalidités de longue durée. Les agents microbiens qui les causent sont dynamiques, changeants, et résilients: Ils sont responsables de plus de 14 millions de décès chaque année, principalement dans les pays en développement.

Environ 46 pour cent de tous les décès dans le monde en développement sont dues aux maladies transmissibles, et près de 90 pour cent de ces décès sont dus au sida, la tuberculose,

le paludisme et à la diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant. En plus de causer de grandes souffrances humaines, ces maladies transmissibles sont devenues un obstacle majeur pour le développement économique. Elles constituent un véritable défi soit à cause de l'absence de vaccins efficaces, soit parce que les médicaments utilisés pour les traiter deviennent de plus en plus moins efficace en raison de la résistance aux médicaments.

Des millions de personnes, en particulier ceux qui sont pauvres et vivent dans les pays en développement, sont également menacés par les maladies transmissibles telles que la poliomyélite, la lèpre, la filariose lymphatique et l'onchocercose. En plus de la souffrance humaine et l'invalidité permanente, ces maladies transmissibles créent un fardeau à la fois économique sur le marché du travail que les personnes handicapées sont incapables de rejoindre, et sur leurs familles et la société, sur laquelle ils doivent souvent dépendre pour un soutien économique. Enfin, le monde entier est menacé par les maladies transmissibles inattendues, ceux qui sont appelés infections émergentes ou ré-émergentes. L'infection est souvent imprévisible parce que les facteurs de risque de transmission ne sont pas compris, ou parce qu'elle résulte souvent d'organismes qui traversent la barrière entre animaux et humains.

En plus de causer la souffrance humaine et la mort, ces infections placent les travailleurs de la santé à de grands risques et sont coûteux pour les économies. Les infections telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Europe et la grippe aviaire A (H5N1) en Asie, sont des rappels de la gravité des infections émergentes et ré-émergentes. En outre, plusieurs de ces infections ont le potentiel de provoquer des pandémies, qui sont une menace constante pour nos économies et la sécurité de la santé publique.

La science nous a donné les vaccins et les médicaments anti-infectieux qui ont contribué à maintenir les maladies infectieuses sous contrôle. Rien n'illustre l'efficacité des vaccins mieux que l'éradication de la variole, la diminution de la polio et la diminution de la rougeole lorsque les programmes de vaccination de routine sont complétée par des campagnes de

vaccination de masse.

De même, l'efficacité des médicaments anti-infectieux est clairement démontrée à travers la vie prolongée ou une meilleure santé chez les personnes atteintes de maladies infectieuses virales telles que le sida, parasitaires telles que le paludisme et bactériennes comme la tuberculose et la pneumonie à pneumocoques.

Mais la recherche et le développement actuels ne sont pas suffisants pour suivre la vitesse à laquelle la résistance se développe. De même, l'approvisionnement et l'accès aux médicaments anti-infectieux et aux vaccins nécessaires à la lutte contre les maladies dans de nombreux pays en développement demeure un grand défi.

L'éducation, l'expérimentation et les découvertes qui en surgissent sont des outils nécessaires pour lutter contre les maladies infectieuses. En même temps, les partenariats entre les pays en développement et les pays industrialisés peuvent aider à surmonter de nombreux défis concernant l'accès aux biens et aux technologies.

Résumé :

La syphilis, maladie sexuellement transmissible bactérienne due à *Treponema pallidum*, a fait son apparition à la fin du XV^e siècle et continue de susciter un grand intérêt après plus de cinq siècles. Après avoir quasiment disparu dans les pays occidentaux dans les années 1990 du fait de la prévention de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), elle est en forte recrudescence actuellement dans la communauté homosexuelle, à la faveur

d'un relâchement de la prévention, son expression clinique est polymorphe et elle a été surnommée **la grande simulatrice**. L'histoire naturelle de la maladie est stéréotypée avec une évolution en trois phases : primaire (chancre), secondaire (septicémie tréponémique) et tertiaire (complications neurologiques et cardiovasculaires).

Pour pouvoir diagnostiquer la syphilis les médecins prescrivent un examen du plasma : la sérologie, une recherche d'anticorps fabriqués par le corps pour lutter contre l'agent infectieux. Différents types d'anticorps vont être produits après le contact avec la bactérie : les immunoglobulines IgM dans un premier temps, puis les immunoglobulines IgG qui vont persister à vie si la maladie n'est pas traitée. Différentes techniques de laboratoire peuvent être utilisées pour détecter et confirmer la présence des anticorps anti-syphilis.

La syphilis est curable et répond très bien à la pénicilline G à des doses adaptées au stade de la maladie. La syphilis nécessite un traitement adapté si la personne est infectée par le VIH. En présence d'allergie à la pénicilline, d'autres antibiotiques sont tout aussi efficaces. Des examens de sang périodiques durant deux ans (à tous les 6 mois) permettent de contrôler la guérison.

Il n'existe pas de vaccin contre la syphilis, la prévention repose sur des gestes de responsabilité visant à diminuer les risques de contraction et de propagation de la maladie dont le plus important est le port de protection durant les relations sexuelles. Les centres de dépistage, les hôpitaux et les campagnes de sensibilisation jouent un rôle crucial car ils permettent de diminuer l'incidence de l'infection dans la société et présente donc un double intérêt social et économique très important.

TABLE DES MATIÈRES

Dédicace

Remerciements

Avant-propos

Résumé

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION : LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

(IST)

I-1-Définition des IST

I-2-Description de la syphilis

I-3-Les causes de la syphilis

II. HISTORIQUE

II-1-La syphilis dans l'antiquité

II-2-La syphilis au moyen âge

II-3-Épidémie syphilitique de la fin du quinzième siècle – syphilis de la renaissance

II-4- Les premiers traitements

IV. EPIDEMIOLOGIE

IV-1- Caractéristiques

IV-2- Mode de transmission

IV-3- Mécanisme d'infection

IV-4-La situation épidémiologique

VI. CLINIQUE

VI-1-La classification clinique

VI-2-La classification récente ou thérapeutique

VI-3-La syphilis congénitale

VI-4-Syphilis et VIH

VII. LE DIAGNOSTIC

VII-1-Le diagnostic direct

VII-2-Le diagnostic indirect

VII-3-Stratégie et algorithmes

VII-4-Profiles sérologiques en fonction des stades de la syphilis

VII-5-Problèmes d'interprétation

VIII. LE TRAITEMENT

VIII-1-Traitement de la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce)

VIII-2-Traitement de la syphilis tardive (hors neurosyphilis)

VIII-3-Traitement de la neurosyphilis

VIII-4-La syphilis chez la femme enceinte

VIII-5-Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques

VIII-6-La désensibilisation

IX. LA PREVENTION

IX-1-Les mesures individuelles

IX-2-Les mesures collectives

ÉTUDES PRATIQUES

I. OBJECTIF

II. MATERIEL ET METHODES

II-1- Matériel

II-2-Méthodes d'analyse

III. RESULTATS

III-1-Au niveau du laboratoire de Microbiologie

III-2-Au niveau du Centre de Transfusion Sanguine

IV. DISCUSSION

IV. CONCLUSION

DÉDICACE

CE TRAVAIL MODEST EST DÉDIÉ :

A NOS CHÈRES MÈRES ET NOS PÈRES,

A TOUS NOS PROCHES DE LA FAMILLE, NOS SŒURS ET NOS FRÈRES,

*A TOUS NOS CHÈRES AMIS ET NOS COLLÈGUES DE L'UNIVERSITÉ DE
TLEMCEN,*

*A TOUS NOS ENSEIGNANTS LE LONG DE NOS VIES UNIVERSITAIRE,
ET A NOTRE GRAND PAYS L'ALGERIE.*

YOUCEF ET SOHEYB

REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos louanges à dieu -الله- le tout puissant pour nous avoir permis d'accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier infiniment Dr YELLES d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour son encouragement et ses discussions scientifiques enrichissantes, ainsi pour ses conseils et orientation pour le bien de ce travail.

Nous remercions aussi toute l'équipe du laboratoire de Microbiologie de l'hôpital CHU de Tlemcen, pour leur gentillesse et leur aide considérable.

Enfin, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin pour accomplir ce modeste travail.

Avant- propos :

-Les maladies transmissibles tuent et causent des invalidités de longue durée. Les agents microbiens qui les causent sont dynamiques, changeant, et résilient: Ils sont responsables de plus de 14 millions de décès chaque année, principalement dans les pays en développement.

-Environ 46 pour cent de tous les décès dans le monde en développement sont dues aux maladies transmissibles, et près de 90 pour cent de ces décès sont dus au sida, la tuberculose, le paludisme et à la diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant. En plus de causer de grandes souffrances humaines, ces maladies transmissibles sont devenues un obstacle majeur pour le développement économique. Elles constituent un véritable défi soit à cause de l'absence de vaccins efficaces, soit parce que les médicaments utilisés pour les traiter deviennent de plus en plus moins efficace en raison de la résistance aux médicaments.

-Des millions de personnes, en particulier ceux qui sont pauvres et vivent dans les pays en développement, sont également menacés par les maladies transmissibles telles que la poliomyélite, la lèpre, la filariose lymphatique et l'onchocercose. En plus de la souffrance humaine et l'invalidité permanente, ces maladies transmissibles créent un fardeau à la fois économique sur le marché du travail que les personnes handicapées sont incapables de rejoindre, et sur leurs familles et la société, sur laquelle ils doivent souvent dépendre pour un soutien économique. Enfin, le monde entier est menacé par les maladies transmissibles inattendues, ceux qui sont appelés infections émergentes ou ré-émergentes. L'infection est souvent imprévisible parce que les facteurs de risque de transmission ne sont pas compris, ou parce qu'elle résulte souvent d'organismes qui traversent la barrière entre animaux et humains.

-En plus de causer la souffrance humaine et la mort, ces infections placent les travailleurs de la santé à de grands risques et sont coûteux pour les économies. Les Infections telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Europe et la grippe aviaire A (H5N1) en Asie, sont des rappels de la gravité des infections émergentes et ré-émergentes. En outre,

plusieurs de ces infections ont le potentiel de provoquer des pandémies, qui sont une menace constante pour nos économies et la sécurité de la santé publique.

-La science nous a donné les vaccins et les médicaments anti-infectieux qui ont contribué à maintenir les maladies infectieuses sous contrôle. rien n'illustre l'efficacité des vaccins mieux que l'éradication de la variole, la diminution de la polio et la diminution de la rougeole lorsque les programmes de vaccination de routine sont complétée par des campagnes de vaccination de masse.

-De même, l'efficacité des médicaments anti-infectieux est clairement démontrée à travers la vie prolongée ou une meilleure santé chez les personnes atteintes de maladies infectieuses virales telles que le sida, parasitaires telles que le paludisme et bactériennes comme la tuberculose et la pneumonie à pneumocoques.

-Mais la recherche et le développement actuels ne sont pas suffisants pour suivre la vitesse à laquelle la résistance se développe. De même, l'approvisionnement et l'accès aux médicaments anti-infectieux et aux vaccins nécessaires à la lutte contre les maladies dans de nombreux pays en développement demeure un grand défi.

-L'éducation, l'expérimentation et les découvertes qui en surgissent sont des outils nécessaires pour lutter contre les maladies infectieuses. En même temps, les partenariats entre les pays en développement et les pays industrialisés peuvent aider à surmonter de nombreux défis concernant l'accès aux biens et aux technologies.

Résumé :

-La syphilis, maladie sexuellement transmissible bactérienne due à *Treponema pallidum*, a fait son apparition à la fin du XV^e siècle et continue de susciter un grand intérêt après plus de cinq siècles. Après avoir quasiment disparu dans les pays occidentaux dans les années 1990 du fait de la prévention de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), elle est en forte recrudescence actuellement dans la communauté homosexuelle, à la faveur d'un relâchement de la prévention, son expression clinique est polymorphe et elle a été surnommée **la grande simulatrice**. L'histoire naturelle de la maladie est stéréotypée avec une évolution en trois phases : primaire (chancres), secondaire (septicémie tréponémique) et tertiaire (complications neurologiques et cardiovasculaires).

-Pour pouvoir diagnostiquer la syphilis les médecins prescrivent un examen du plasma : la sérologie, une recherche d'anticorps fabriqués par le corps pour lutter contre l'agent infectieux. Différents types d'anticorps vont être produits après le contact avec la bactérie : les immunoglobulines IgM dans un premier temps, puis les immunoglobulines IgG qui vont persister à vie si la maladie n'est pas traitée. Différentes techniques de laboratoire peuvent être utilisées pour détecter et confirmer la présence des anticorps anti-syphilis.

-La syphilis est curable et répond très bien à la pénicilline G à des doses adaptées au stade de la maladie. La syphilis nécessite un traitement adapté si la personne est infectée par le VIH. En présence d'allergie à la pénicilline, d'autres antibiotiques sont tout aussi efficaces. Des examens de sang périodiques durant deux ans (à tous les 6 mois) permettent de contrôler la guérison.

-Il n'existe pas de vaccin contre la syphilis, la prévention repose sur des gestes de responsabilité visant à diminuer les risques de contraction et de propagation de la maladie dont le plus important est le port de protection durant les relations sexuelles. Les centres de dépistage, les hôpitaux et les campagnes de sensibilisation jouent un rôle crucial car ils permettent de diminuer l'incidence de l'infection dans la société et présente donc un double intérêt social et économique très important.

TABLE DES MATIÈRES

Dédicace

Remerciements

Avant-propos

Résumé

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION : LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

(IST)

I-1-Définition des IST

I-2-Description de la syphilis

I-3-Les causes de la syphilis

II. HISTORIQUE

II-1-La syphilis dans l'antiquité

II-2-La syphilis au moyen âge

II-3-Épidémie syphilitique de la fin du quinzième siècle – syphilis de la renaissance

II-4- Les premiers traitements

IV. EPIDEMIOLOGIE

IV-1- Caractéristiques

IV-2- Mode de transmission

IV-3- Mécanisme d'infection

IV-4-La situation épidémiologique

VI. CLINIQUE

VI-1-La classification clinique

VI-2-La classification récente ou thérapeutique

VI-3-La syphilis congénitale

VI-4-Syphilis et VIH

VII. LE DIAGNOSTIC

VII-1-Le diagnostic direct

VII-2-Le diagnostic indirect

VII-3-Stratégie et algorithmes

VII-4-Profiles sérologiques en fonction des stades de la syphilis

VII-5-Problèmes d'interprétation

VIII. LE TRAITEMENT

VIII-1-Traitement de la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce)

VIII-2-Traitement de la syphilis tardive (hors neurosyphilis)

VIII-3-Traitement de la neurosyphilis

VIII-4-La syphilis chez la femme enceinte

VIII-5-Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques

VIII-6-La désensibilisation

IX. LA PREVENTION

IX-1-Les mesures individuelles

IX-2-Les mesures collectives

ÉTUDES PRATIQUES

I. OBJECTIF

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1- Matériel

II-2-Méthodes

III. RESULTATS

III-1-Au niveau du laboratoire de Microbiologie

III-2-Au niveau du Centre de Transfusion Sanguine

IV. DISCUSSION

IV. CONCLUSION

ÉTUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction : Les infections sexuellement transmissibles (IST) :

I-1-Définition des IST :

Anciennement dénommées maladies vénériennes (de venus, déesse romaine de l'amour), les maladies sexuellement transmissibles sont des maladies infectieuses et contagieuses dues à des micro-organismes multiples et variés (virus, bactéries, champignons et parasites), liées entre elles par un même mode de transmission: les rapports sexuels.

-Elles sont connues depuis l'antiquité, et on retrouve des descriptions de la blennorragie dans des écrits chinois, indiens et même dans l'ancien testament. Vers la fin du quinzième siècle, la syphilis est apparue comme une maladie nouvelle introduite en Europe par les marins de Christophe Colomb après leur retour d'Amérique, et elle a semé la terreur pendant des siècles.

A partir du 19^{me} siècle les progrès de la microbiologie ont permis de décrire les autres affections de ce groupe. La découverte des médicaments efficaces (sulfamides et ATB) avait fait espérer une régression des IST, bien au contraire, depuis les années 60 et avec " la libération sexuelle " on a plutôt assisté à leur recrudescence et leur extension, comme le SIDA au début des années 80.

I-2-Description de la syphilis :

La syphilis est avant tout une infection transmissible sexuellement (ITS) causée par la bactérie *Treponema pallidum*. La maladie possède plusieurs apparences cliniques souvent regroupées en stades, selon le moment où elles se produisent.

Il existe trois stades de syphilis pendant lesquels les symptômes apparaissent. Cependant, tous les individus atteints de syphilis ne passent pas nécessairement par les trois stades de la maladie. Entre ces stades, il y a des périodes asymptomatiques ou *latentes*.

La syphilis se présente d'abord comme une maladie infectieuse aiguë qui semble se résorber spontanément. Elle peut récidiver peu de temps après et disparaître de la même façon. Elle peut aussi réapparaître sous forme de trouble chronique non contagieux. Cela

signifie qu'il y a deux groupes de personnes atteintes de la syphilis : celles qui sont contagieuses, mais qui guérissent sans traitement, et celles qui ne sont pas contagieuses, mais qui ne guérissent pas sans traitement. Dans un groupe comme dans l'autre, les analyses de sang pour rechercher la syphilis produisent des résultats positifs.

Autrefois, la syphilis était une cause importante de mortalité et d'invalidité. On croit qu'elle a été introduite en Europe par les premiers explorateurs espagnols de retour d'Amérique. Elle s'est répandue à travers l'Europe et est devenue associée à la sexualité et comme Vénus était considérée comme la « déesse de l'amour », on l'a désignée comme une maladie vénérienne (*vénérienne* étant un adjectif dérivé de *Vénus*). Il n'existait pas de traitement pour la syphilis avant la découverte des antibiotiques en 1945. Cette maladie est devenue beaucoup plus rare depuis que leur usage s'est répandu.

I-3-Les causes de la syphilis :

Dans presque tous les cas, la syphilis est transmise par contact sexuel. Elle peut être transmise lors de relations sexuelles orales ou anales, et même parfois par le baiser.

La syphilis se manifeste par un ulcère indolore sur la partie du corps qui a été en contact avec la personne infectée. Cet ulcère libère lentement un liquide transparent qui contient de nombreuses bactéries de la syphilis. Si ce liquide vient en contact avec la peau non intacte ou une muqueuse (comme l'intérieur du vagin), il risque d'induire la formation d'un nouvel ulcère, transmettant ainsi l'infection. Ces lésions initiales ne sont pas douloureuses et sont souvent situées dans des régions invisibles du corps, de sorte que la personne peut transmettre la syphilis sans le savoir.

Dans de rares cas, il arrive qu'une mère transmette la syphilis à son enfant pendant l'accouchement, mais le dépistage systématique de la maladie a presque éliminé ce mode de transmission de la syphilis.

II. Historique :

C'est en vain qu'on cherche dans l'antiquité une exposition dogmatique de la syphilis, elle ne s'y rencontre pas. Les premiers médecins qui donnèrent de ce mal une description un peu détaillée, contemporains de la fameuse épidémie de 1495, eurent à se demander si la maladie qu'ils avaient sous les yeux était ou non nouvelle, et dès cette époque, deux opinions furent émises qui n'ont cessé d'avoir cours dans la science. La première fait naître la syphilis à la fin du quinzième siècle, la seconde lui attribue une origine beaucoup plus ancienne.

Telles sont, en somme, les diverses hypothèses en présence, elles se réduisent à trois principales :

1° Origine ancienne dans le monde entier ;

2° Origine ancienne à point de départ inconnu ; importation moderne en Occident ;

3° Origine récente, épigénère à la fin du quinzième siècle.

Tout ce qui vient à l'appui des deux premières hypothèses, tend nécessairement à ruiner la dernière, qui, du reste, ne compte aujourd'hui que de rares défenseurs.

II-1-La syphilis dans l'antiquité :

La doctrine de l'ancienneté de la syphilis repose sur des données nombreuses empruntées d'une part aux ouvrages des médecins chinois, indous, grecs et latins ; d'autre part, aux épigrammes et aux satires des poètes de l'antiquité.

II-2-La syphilis au moyen âge :

Au moyen âge comme dans l'antiquité, la syphilis ne se trouve encore que sous forme de fragments séparés, qu'il faut chercher d'une part dans les altérations locales des organes génitaux, d'autre part dans des manifestations plus générales, décrites sous le nom de lèpre.

Les documents qui attestent l'existence de la syphilis à cette époque, quoique déjà nombreux, le seraient plus encore si on venait à dépouiller le bon nombre de manuscrits jusqu'ici restés enfouis dans la poussière des bibliothèques.

II-3-Épidémie syphilitique de la fin du quinzième siècle – syphilis de la renaissance :

La plupart des médecins et des historiens de la fin du quinzième siècle s'accordent pour signaler l'apparition d'une maladie nouvelle ; toutefois ils ne s'entendent ni sur la date ni sur le lieu de sa naissance. Au rapport de Fulgosi¹, deux ans avant l'expédition des Français contre les Napolitains, en 1492 par conséquent, le monde fut assailli d'une maladie nouvelle. Pomarus² témoigne de l'apparition de cette maladie dans la Saxe, en 1493.

Les médecins, d'accord avec les historiens, admettent également qu'une maladie nouvelle se répandit en Italie, ou même dans d'autres pays, à l'époque où les Français vinrent faire le siège de Naples³.

II-4- Les premiers traitements :

a. Le mercure :

Introduit dans la thérapeutique par les Arabes (Rhasès, Avicenne, Mésué, etc.), cet agent était employé contre les poux, la gale, l'impétigo, le malum mortuum (Théodoric), sorte de lèpre, et autres éruptions cutanées⁴. L'analogie, naturellement, conduisit à s'en servir pour combattre les éruptions syphilitiques.

Tout d'abord on redoutait les effets de cet agent, et les doses employées étaient assez faibles : c'est à peine s'il entraient un quarantième de mercure dans l'onguent dont Gaspard Torella faisait usage. Les onguents dont se servaient les médecins de ce temps renfermaient un quatorzième ou même un huitième de la même substance. Les empiriques avaient également recours au mercure ; mais, moins retenus par la crainte de nuire, ils contribuèrent peu à peu, par leurs excès, à jeter du discrédit sur ce médicament.

b. Traitement par les bois sudorifiques : le gaiac :

Le traitement par les bois sudorifiques marque une période de relâche et de réaction salutaire contre les excès et les conséquences fâcheuses du traitement mercuriel.

c. *Arsenic et dérivés* :

En 1908, le scientifique Paul Ehrlich a tenté de guérir "la maladie du sommeil" en isolant un composé d'arsenic qui pourrait fonctionner de manière sélective sur l'agent qui la causé, autrement dit, détruire les bactéries responsables sans détruire l'hôte. Il a expérimenté avec de centaines de différents composés de l'arsenic. En 1909, Ehrlich et son collègue, Sahachiro Hata, ont constaté que le composé 606 ou arsephenamine, n'a pas détruit la bactérie ciblée mais plutôt le tréponème (*Treponema pallidum*) responsable de la syphilis. Ehrlich baptisa le composé salvarsan. En 1910, Salvarsan a été considéré comme une sorte de remède miracle pour la syphilis. Cependant, il a été vite devenu claire que la "balle magique", un terme que Ehrlich a inventé, n'était ni miraculeuse, ni un remède.

En un an, les patients qui auraient été guéris avaient rechuté. Les traitements ont été à la fois coûteux et douloureux, et dans certains cas ont produit des effets secondaires graves⁵⁻⁶.

IV. Epidémiologie :

IV-1- Caractéristiques :

Treponema pallidum est une bactérie spirochète appartenant à la famille des *Spirochaetaceae*. Leur nom vient du fait que leur forme en spirale est utilisé pour les identifier. Ce sont généralement des bactéries de grandes taille, minutieusement façonnés et capables de se tortiller sur elles-mêmes d'une manière rigide et vermiformes au moyen de structures absentes chez d'autres bactéries (**Figure 1**). Les spirochètes ont attiré l'attention de Anton van Leeuwenhoek en 1683. Il était la première personne à les mettre en évidences sur un frottis salivaire.



Figure 1 : *Treponema pallidum*, une bactérie spirochète, a une apparence spirale rappelant celle des spaghettis bouclés. *Treponema pallidum* pénètre dans le corps par les muqueuses, qui fournissent une surface humide et collante propice pour les bactéries

Ils comprennent un vaste groupe d'organismes présents dans l'eau, le sol, et les corps d'autres créatures. Cependant, la plupart des spirochètes ont des exigences environnementales strictes, ce qui rend difficile de les cultiver en laboratoire, beaucoup doivent être étudiés dans leurs milieux naturels. pas toute bactérie en forme spirale est un spirochète. Une bactérie hélicoïdale appelée *Spirilla Volutans* ressemble aux spirochètes, mais n'en fait pas partie⁷.

Les trois sous-espèces (*Treponema pallidum pallidum*, *Treponema pallidum endemicum*, et *Treponema pallidum pertenue*) sont impossibles à distinguer du point de vue morphologique et ont un diamètre approximatif de 0,18 μm et une longueur de 6 à 20 μm .

Cette bactérie ne peut pas être cultivée dans un milieu bactériologique⁸ (sauf multiplication dans le testicule de lapin à des fins diagnostics). *T. pallidum pallidum* cause la syphilis vénérienne, *T. pallidum endemicum* cause la syphilis endémique et *T. pallidum pertenue* cause le pian. Ces sous-espèces sont déterminées par l'étude biochimique de la cellule et l'analyse du matériel génétique. Il y a des débats sur la possibilité que *T. carateum* (l'agent responsable de la pinta, une maladie cutanée) soit également une sous-espèce⁹⁻¹⁰.

Toutes les espèces du genre *Treponema* provoquent des maladies allant de légère à sévère chez l'homme. Même si ces maladies sont nettement différentes, elles partagent toutes une signature commune qu'est la cicatrisation osseuse après que l'infection ait ravagé le corps. Cette cicatrisation osseuse était notée au cours des premiers examens de cadavres syphilitiques. Les anomalies osseuses sont maintenant étudiées systématiquement par les archéologues afin d'évaluer les maladies chez l'Homme anciens. Des études similaires sont effectuées sur des animaux pour voir si leurs maladies auraient pu être transmises aux humains.

Malheureusement, la cicatrisation osseuse ne permet pas aux archéologues de faire la distinction entre les différentes espèces de *Treponema*. En outre, la cicatrisation doit toucher un certain nombre d'os pour éviter toute confusion avec d'autres conditions où les cicatrices touchent des os individuels. Une certaine distinction entre les différentes espèces du genre *Treponema* est possible parce que la syphilis seule produit des cicatrices au niveau des os crâniens. Elles rendent le crâne semblable à avoir été mâché par des vers. Ce modèle de cicatrisation est appelé *caries sicca*⁷

Antigènes :

- antigène cardiolipidique. Très largement distribué : *T. pallidum*, autres tréponèmes pathogènes, tréponèmes saprophytes et de nombreux tissus animaux (dont le cœur, d'où son nom...)
- antigène de groupe, protéique, commun aux tréponèmes
- antigènes protéiques spécifiques de *T. pallidum*

- antigène d'enveloppe spécifique de *T. pallidum* et des autres tréponèmes "non cultivables", responsables de "syphilis non vénériennes" ou "cutanées".
- Potentiel immunogène médiocre. Pas d'induction d'une réponse protectrice, mais une simple immunité de surinfection pendant la maladie (ce qui n'a pas d'intérêt pratique).
- Existence d'une immunité de surinfection entre le pian et la syphilis.

IV-2- Mode de transmission :

La syphilis est une infection bactérienne chronique dont l'agent responsable est le *T. pallidum*. Cette maladie se transmet de plusieurs façons :

- contact direct avec des lésions actives d'où sa très grande contagiosité :
 - baisers
 - contacts sexuels anaux, oraux ou vaginaux¹¹
- partage d'aiguilles et d'autre matériel de consommation de drogues
- entre une maman et son enfant, pendant la grossesse ou à l'accouchement

La majorité des nourrissons atteints de la syphilis congénitale sont infectés in utero, mais ils peuvent également la contracter par contact avec une lésion génitale active au moment de l'accouchement. Le risque de transmission durant la grossesse pour les femmes non traitées est entre 70 % et 100 % dans le cas d'une syphilis primaire ou secondaire, de 40 % en présence d'une syphilis latente précoce et de 10 % dans le cas d'une syphilis latente tardive¹²⁻¹³. Environ 40 % des grossesses chez les femmes atteintes de syphilis infectieuse se terminent par une mortinaissance¹⁴.

-Chez les mères qui allaitent, la présence de lésions syphilitiques primaires ou secondaires s'accompagne d'un risque théorique de transmission de la syphilis au nourrisson.

Les bactéries responsables de la syphilis peuvent causer des plaies au niveau des organes génitaux, du rectum et de la bouche. Ces plaies peuvent servir de point d'entrée au

VIH et à d'autres infections transmises sexuellement (ITS). Une fois dans l'organisme, les tréponèmes, comme le VIH, peuvent pénétrer dans le système lymphatique ou dans le système sanguin. À partir de là, les tréponèmes n'ont besoin que de quelques jours, voire quelques heures seulement, pour se propager à travers tout l'organisme et atteindre le cerveau⁸.

IV-3- Mécanisme d'infection :

Treponema pallidum pallidum vient d'une longue lignée de spirochètes inoffensifs qui vivent dans le système digestif des animaux allant des insectes aux bovins. Afin de rester introduit dans le corps, le tréponème produit une structure de fixation qui les colle à la paroi de l'appareil digestif. La structure garantit qu'elles ne soient pas évacuées du corps.

Cette structure de fixation, appelée ligand bactérien, est une protéine présente sur la surface du Tréponème. Ce ligand s'attache aux substances chimiques telles que les sucres et les protéines trouvées dans tout l'organisme d'un animal. Légères altérations de ce ligand protéique, provoquée par des mutations génétiques, changent la capacité du ligand à se fixer sur les différentes parties d'un animal. Il est cru que des modifications apportées à cette protéine de fixation ont permis *Treponema pallidum pallidum* de provoquer la syphilis chez les humains. *Treponema pallidum pallidum* a une forme de ligand qui lui permet de se lier à une protéine appelée fibronectine, une glycoprotéine entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire⁷

Colonisation-Invasion :

- Pénétration des tréponèmes au niveau d'une muqueuse ou d'une effraction de la peau. Localisation au point d'inoculation et début de la multiplication.
- Atteinte des voies sanguines et lymphatiques et dissémination aux autres tissus.
- Présence d'antigènes (dont le cardiolipide ou haptène lipidique de

Wassermann) engendrant une réaction immune à médiation à la fois cellulaire et humorale (immunité de surinfection).

Toxines et enzymes :

- Dissémination possible grâce à une hyaluronidase et des glycosaminoglycanes et acides sialiques (facteurs anti-complément).

IV-4-La situation épidémiologique :

a. Dans le monde :

L'organisation mondiale de la santé estime que dans le monde, un million de grossesses chaque année sont compliquées par une syphilis. Les femmes représentent 12% des cas de syphilis au Royaume-Uni et 8% des cas en 2003 aux Pays-Bas, soit des proportions 2 à 3 fois supérieures à celle retrouvée en France (4%, âge médian de 31.5 ans), peut-être du fait de biais de recrutement des centres impliqués dans la surveillance en France.

La prévalence actuelle en Europe de l'Ouest est faible, plus élevée aux Etats-Unis (13.4 pour 100 000) et beaucoup plus élevée, malgré de grandes disparités, dans les pays en voie de développement (de l'ordre de 1% pour certains mais allant jusqu'à plus de 15% dans certaines zones d'Afrique sub-saharienne). La recrudescence actuelle de la syphilis en Asie, en ex-URSS mais aussi en France fait craindre une augmentation de la prévalence chez les femmes enceintes. En France, les cas actuels de syphilis congénitale surviennent chez des enfants nés de femmes dont la grossesse n'a pas été suivie médicalement pour des raisons sociales, psychologiques ou mentales ou chez lesquelles une sérologie positive a été négligée.

La mise en œuvre de programmes nationaux d'éradication est toujours nécessaire à l'heure actuelle pour faire diminuer l'incidence : dépistage anonyme et gratuit, traitement (en particulier celui des cas asymptomatiques), suivi prénatal, campagnes de prévention (information et incitation au dépistage, en particulier celui des partenaires) des IST en privilégiant les populations cibles.

La 1ère épidémie de Syphilis a été décrite à la fin du XVème siècle lors de l'invasion de l'Italie par Charles VIII. Elle est alors qualifiée par les Italiens de "mal français" et par les Français de "mal de Naples" ! Avec la condamnation du libertinage au XVIIème, la syphilis devient une "maladie honteuse".

La mise en œuvre en Europe des campagnes intensives de traitement par la pénicilline dans les années 1950 entraînent une diminution importante de la syphilis précoce (de moins d'un an d'évolution) avec une incidence estimée à 40/100 000 personnes en 1946 à 3/100 000 en 1954.

Les chiffres étaient pratiquement stables depuis, malgré une légère ré-ascension au début des années 1980, mais sans lien avec l'apparition de l'épidémie de l'infection à VIH.

Dans les pays d'Europe de l'Est, et notamment dans les pays de l'ex-URSS, une recrudescence marquée de la syphilis, mais aussi d'autres IST comme l'infection par le VIH ou la gonococcie, a été observée depuis le début des années 1990, en rapport avec la prostitution féminine et l'usage de drogues par voie intraveineuse.

Alors que la syphilis avait quasiment disparu dans les années 1990 en France mais aussi en Europe du Nord et de l'Ouest ainsi que dans les états des côtes Est et Ouest des Etats-Unis, une résurgence de la syphilis précoce a été constatée dès la fin 2000.

Les données épidémiologiques de la syphilis en France (diffusion prédominante les homo- ou bisexuels masculins) sont comparables à celles des pays de l'Europe de l'Ouest et des Etats de l'Est et l'Ouest américains. Dans le Sud des Etats-Unis, la situation est différente en ce sens où la syphilis est surtout observée chez les sujets pauvres, à faible couverture sociale, afro-américains ou hispaniques, chez lesquels elle est endémique, sans doute à cause de la prostitution et à l'usage de drogues dures, comme cela est invoqué pour les pays de l'Europe de l'Est.

b. dans les pays du grand Maghreb:

Malheureusement, il n'y a pas d'études ni enquêtes précises sur cette maladie.

VI. Clinique :

Deux termes médicaux doivent être définis avant de continuer avec une description de la syphilis. Le terme «signe» décrit un état de santé qui peut être mesuré ou vu, comme rougeur, une plaie ou une enflure. Les symptômes se réfèrent à des conditions qui ne peuvent être observées et sont liés à la sensibilité du patient aux signes de la maladie. Vertiges, malaise et la douleur sont des symptômes. La syphilis est une maladie à plusieurs étapes avec des signes

et des symptômes qui ressemblent à ceux d'autres maladies, cela explique une grande partie de la confusion entourant la syphilis lorsqu'elle a été vue pour la première fois.

Des études médicales approfondies ont identifié cinq étapes de la maladie. La première étape n'est pas visible, et il est difficile de prédire son apparition. La deuxième à la cinquième étape sont cliniquement visible et sont à la base de l'indication des différentes étapes:

primaire, secondaire, latente, et la syphilis tertiaire¹⁵.

VI-1-La classification clinique :

VI-1-1-La porte d'entrée :

La syphilis obtient son départ dans une nouvelle personne quand le tréponème est transféré à une de plusieurs régions du corps contenant les muqueuses. Les muqueuses comprennent les revêtements du tube digestif, des yeux, de l'appareil reproducteur et urinaire. Les muqueuses sont chargés avec de la fibronectine et d'autres protéines nécessaires à la fixation des micro-organismes¹⁵.

VI-1-2-La syphilis primaire :

Après que *Treponema pallidum pallidum* entre en contact avec l'une des muqueuses de l'organisme, sa prochaine mission est de violer les barrières de protection du corps afin d'accéder aux ressources de l'hôte.

Cette première étape de la syphilis apparaît généralement après une période d'incubation de dix jours à un mois environ du premier contact du tréponème avec la muqueuse et est marquée par l'apparition du chancre au point d'inoculation du tréponème et par son adénopathie satellite.

a. Le chancre syphilitique :

Le chancre est :

- une exulcération le plus souvent (ou érosion) ou plus rarement une ulcération muqueuse.
- de petite taille.
- habituellement unique, rarement multiple.
- induré. C'est le caractère sémiologique le plus évocateur. Il se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération qui ne fait qu'un bloc avec l'induration sous-jacente.
- indolore (différent de l'herpès +++).

Il siège : n'importe où mais plus électivement :

- chez l'homme dans le sillon balano-préputial (et peut n'être apparent qu'après décalottage), plus rarement sur le gland ou le fourreau.
- chez la femme parfois sur la partie externe de la vulve mais le plus souvent sur le vagin ou le col utérin et comme il est indolore, il passe alors volontiers inaperçu.
- une situation à la marge anale, voire à l'extrémité du canal anal, est dans les deux sexes.
- la muqueuse buccale ou pharyngée (fellation) ¹⁶⁻¹⁷.

Le chancre représente la réaction de l'organisme envers *Treponema pallidum pallidum*. Cela signifie que le corps et non pas le tréponème produit la lésion. Le corps monte une attaque complète impliquant la coopération des globules blancs qui produisent des anticorps

dirigés spécifiquement contre le tréponème et des médiateurs de l'inflammation qui créent la lésion où les attaques sur *Treponema pallidum pallidum* se produisent. Le chancre, pour la plupart des gens il guérit au bout d'environ six semaines, laissant parfois une cicatrice qui peut durer plusieurs mois.

Le *diagnostic différentiel*: De toutes les façons, toute ulcération ano-génitale doit évoquer le diagnostic de syphilis et faire pratiquer un examen au microscope à fond noir et des tests sérologiques.

b. L'adénopathie satellite :

Le chancre externe est toujours associé à une adénopathie inflammatoire dans le territoire de drainage lymphatique donc le plus souvent au creux inguinal. Il s'agit d'un ganglion un peu plus gros au sein des banals petits ganglions de cette région donc à rechercher soigneusement. Lorsque le chancre est profond (anal, vaginal), l'adénopathie satellite est elle même profonde et non décelable à l'examen clinique¹⁶⁻¹⁷.

VI-1-3-La syphilis secondaire :

Elle apparaît deux à dix semaines après le durcissement et la guérison du chancre. Le temps nécessaire pour l'apparition de la syphilis secondaire dépend de l'âge, de la santé et du sexe de la personne¹⁵.

La syphilis secondaire est marquée par plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques de quelques semaines ou mois et durent deux ans en moyenne. S'y associent des signes généraux et viscéraux qui témoignent de la diffusion systématique du tréponème¹⁶.

a. La roséole syphilitique :

La roséole syphilitique est la première floraison de la syphilis. Elle passe souvent inaperçue car elle est peu intense et transitoire (7 à 10 jours). Elle est faite de macules

érythémateuses de 5 à 15mm de diamètre, disséminées sur le tronc, sont souvent pâles et passent volontiers inaperçues. Il y a absence de signes fonctionnels à ce stade. (**Figure 2**)¹⁶.



Figure 2 : Syphilis secondaire : roséole.

b. Les syphilides papuleuses :

Elles siègent aussi bien sur le visage que sur le tronc et les membres et sont au nombre de quelques unités à plus d'une centaine. Elles sont indolentes et non prurigineuses. La lésion élémentaire est une papule volontiers de couleur cuivrée, mais elle peut être masquée par une squame, une ulcération, une croûte. Cependant les dermatoses papuleuses étant rares, il faut penser systématiquement à la syphilis devant toute éruption de ce type. (**figure 3**)¹⁶⁻¹⁷.



Figure 3 : Syphilis secondaire : syphilides papuleuses du tronc.

c. Les syphilides palmo-plantaires :

Elles siègent électivement à cheval sur les plis palmaires et ne sont pas papuleuses mais infiltrées, elles sont inconstantes (environ 30 % des cas de syphilis secondaire) et souvent discrètes. Leur aspect et leur topographie suffisent à porter le diagnostic. Leur présence est extrêmement évocatrice mais leur absence n'élimine pas le diagnostic de syphilis secondaire

(Figure 4)¹⁶⁻¹⁷.



Figure 4 : Syphilis secondaire : syphilides palmo-plantaires.

d. Les syphilides génitales, buccales et péri-anales :

Les syphilides, buccales, génitales et périnéales sont, en général, multiples, indolores,

non prurigineuses, papulo-érosives et souvent macérées. (« plaques muqueuses ») ¹⁶⁻¹⁷.

e. Autres signes cutanés :

On distingue :

- la fausse perlèche (papule commissurale fendue en deux et non simple fissure sans relief du fond du pli) ;
- les lésions d'allure séborrhéique des sillons nasogéniens ;
- les papules acnéiformes du menton ;
- la dépapillation en aires de la langue (plaques « fauchées ») (**Figure 5**),
- la dépilation des sourcils ;
- l'alopecie récente faite de plusieurs aires incomplètement dépilées sur un cuir chevelu intact (dite en « fourrure mitée ») ¹⁶⁻¹⁷.

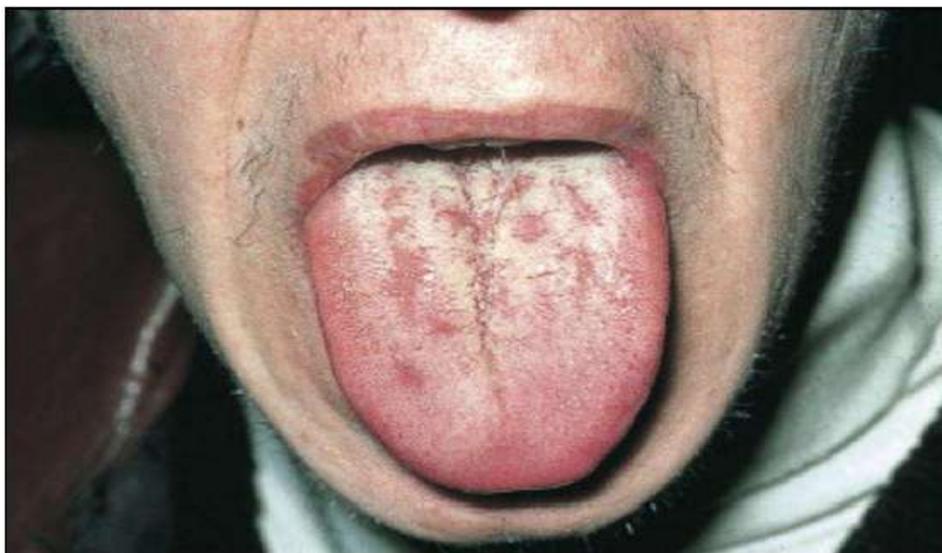


Figure 5 : Syphilis secondaire : érosions linguales en « plaques fauchées »

f. Les signes généraux :

Ils traduisent la dissémination de l'infection. Ils sont le plus souvent discrets mais peuvent être sévères :

- fièvre le plus souvent 38–38,5°C, pouvant atteindre 39–39,5°C ;
- céphalées (qui ne sont pas synonymes d'une atteinte neuroméningée) ;
- syndrome méningé ;
- raucité de la voix ;
- poly-adénopathies ;
- hépato-splénomégalie (avec hépatite biologique cytolytique ou cholestatique) ;
- polyarthralgies ;
- douleurs lancinantes « osseuses » ;
- altération variable de l'état général ;
- manifestations ophtalmiques (papillite, uvéite, névrite optique) justifiant un examen ophtalmologique systématique au cours des syphilis secondaires. *Leur présence modifierait le traitement au même titre qu'une atteinte neurologique et nécessiterait un traitement par pénicilline G IV* ¹⁶⁻¹⁷.

Le *diagnostic différentiel* : la syphilis secondaire est la « grande simulatrice » et doit être évoquée devant toute éruption maculo-papuleuse, fugace ou persistante :

- la roséole peut faire évoquer une virose, une toxidermie (exanthème maculeux) ;
- au visage, elle peut mimer une dermatite séborrhéique, une acné, un psoriasis ;
- les lésions papuleuses peuvent simuler un psoriasis (érythémato-squameux), un lichen plan, un eczéma.

VI-1-4-La syphilis latente :

Au stade de latence, tous les signes et les symptômes de la syphilis secondaire disparaissent. Typiquement, pour cette maladie, il apparaît que *Treponema pallidum pallidum*

a quitté le corps et la personne est guérie. Cette phase peut durer de plusieurs mois jusqu'à plusieurs années. Pour beaucoup de gens, le tréponème peut rester au stade de latence pour le reste de leur vie.

Au cours de la période de latence, *Treponema pallidum pallidum* envahit chaque partie du corps (**Figure 6**). Les spirochètes pénètrent dans l'os, les reins, le foie, les ganglions lymphatiques, le système nerveux et les organes sensoriels. La cicatrisation osseuse, se produit à ce stade de la maladie.

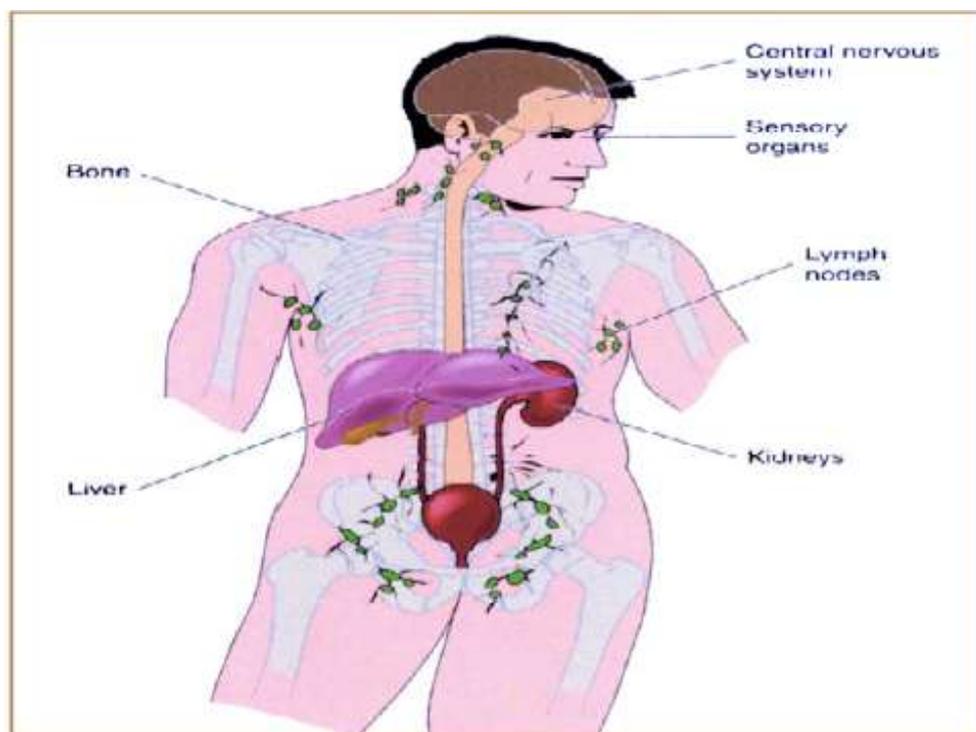


Figure 6: Lors de la phase de latence de la syphilis, les bactéries envahissent toutes les parties du corps, y compris le foie, les ganglions lymphatiques, les os, les reins et le système nerveux.

A ce stade, le spirochète peut être transmis au fœtus chez les femmes enceintes

VI-1-5-La syphilis tertiaire :

Si la syphilis quitte l'état de latence, elle entame une nouvelle phase apparemment non contagieuse mais potentiellement mortelle appelée *syphilis tertiaire*. Encore une fois, la maladie réapparaît avec un nombre de signes et de symptômes. Cependant, cette

manifestation finale de la maladie peut rapidement conduire à la mort. La syphilis tertiaire produit une variété de problèmes liés à la destruction des principaux organes de l'organisme.

Les femmes enceintes peuvent encore passer le tréponème au fœtus si elles sont capables de devenir enceinte ou de poursuivre la grossesse¹⁵.

La syphilis tertiaire peut se manifester sous la forme d'une syphilis tardive bénigne (les gomme), d'une syphilis cardiovasculaire ou d'une neurosyphilis.

a. Les gomme :

Les gomme sont des lésions le plus souvent cutanées, sous-cutanées, muqueuses et osseuses se présentant comme des nodules, des plaques rouges (**Figure 7**) ou des ulcérations. D'abord fermes, elles se ramollissent et s'ulcèrent, deviennent suintantes, puis cicatrisent. Elles peuvent donner des hémorragies quand elles érodent un vaisseau, des douleurs nerveuses (névralgies) ou des paralysies quand elles compriment un nerf. Elles peuvent aussi être à l'origine d'une perforation du voile du palais.



Figure 7 : lésions gommeuses à l'arrière du cou.

b. La syphilis cardiovasculaire ou aortite syphilitique :

L'aortite syphilitique est une artérite oblitérante des vasa-vasorum responsable d'une réponse inflammatoire locale avec développement de lésions anévrysmales au niveau de la paroi aortique¹⁷.

c. *La syphilis nerveuse* :

La syphilis nerveuse, également appelée neurosyphilis est le résultat à la pénétration à l'intérieur du système nerveux central du tréponème pallidum responsable de la syphilis, et ceci de manière précoce ou tardive. On distingue¹⁵⁻¹⁶ :

La neurosyphilis asymptomatique

La syphilis nerveuse ou neurosyphilis asymptomatique est fréquente un ou deux ans après la pénétration de *Treponema pallidum* à l'intérieur de l'organisme c'est-à-dire l'infection initiale. Ce stade est uniquement décelable grâce aux altérations du liquide céphalo-rachidien, on constate une augmentation des cellules, des protéines ainsi qu'une sérologie .

La méningite syphilitique aiguë

La méningite syphilitique aiguë se manifeste un à deux ans après l'apparition du chancre chez certains malades qui n'ont pas reçu de traitement convenable. Le début de la méningite syphilitique se fait insidieusement. Le patient ne ressent que des maux de tête et des nausées ainsi qu'une bradycardie (diminution du rythme cardiaque).

Parfois il est possible d'observer une raideur de la nuque et un délire associé à des signes d'hypertension intracrânienne se traduisant par l'apparition de céphalées violentes, de vomissements d'œdème de la pupille. Chez certains patients il est possible d'observer une roséole confirmant alors le diagnostic de méningite syphilitique aiguë.

La paralysie générale de la neurosyphilis

La paralysie générale, appelée également neurosyphilis parenchymateuse, démence paralytique, est une inflammation des méninges de l'encéphale liée à l'infection par la syphilis.

Vingt ans après l'apparition du chancre, on constate la survenue de troubles psychiques avec perturbations neuropsychologiques :

- Troubles mnésiques (voir le dessin animé en 3D sur la mémoire).
- Troubles de l'humeur.
- Troubles du comportement, de l'euphorie (hypomanie, dépression).
- Délire de grandeur à type de mégalomanie.
- Perturbations primitive de la cognition dont l'évolution se fait vers la démence.

En dehors des troubles psychiques apparaissent des troubles moteurs c'est-à-dire une dysarthrie (difficulté de prononcer les mots).

On constate des troubles oculaires avec en particulier une atteinte de la pupille qui présente un signe **d'Argyll-Robinson** : abolition du réflexe photomoteur (contraction des pupilles à la lumière), avec conservation de la réaction d'accommodation (contraction des pupilles en même temps que les muscles du cristallin lors de la mise au point focale à la distance).

Le Tabès

Le tabès apparaît longtemps après le contact avec le tréponème. Il entraîne la dégénérescence des nerfs rachidiens, et plus particulièrement leur racine au départ de la moelle épinière, mais également une partie postérieure de la moelle épinière. Il s'agit d'une démarche mal assurée, instabilité en position debout, douleurs « en éclair » des membres inférieurs, destruction de certains tissus de l'organisme, notamment des articulations, de la peau et l'abolition des réflexes photomoteurs (la lumière entrant dans l'œil n'entraîne plus la fermeture de la pupille).

VI-2-La classification récente ou thérapeutique :

La classification thérapeutique distingue la syphilis récente (ou précoce), la syphilis tardive, et la neurosyphilis.

La syphilis récente regroupe la syphilis primaire, la syphilis secondaire, et la syphilis latente de moins de 1 an pour le CDC (center of disease control) et de moins de 2 ans pour l'OMS.

La syphilis tardive regroupe la syphilis tertiaire et la syphilis latente de plus de 1 an ou 2 ans.

VI-3-La syphilis congénitale :

Le fœtus se contamine à travers le placenta après le 5^o mois de grossesse. Il semble qu'avant le 5^o mois de grossesse, les conditions anatomiques ne permettent pas le passage du tréponème. C'est pour découvrir et traiter la syphilis maternelle avant ce terme fatidique qu'il est légalement obligatoire de pratiquer les réactions sérologiques de la syphilis dans le premier trimestre de la grossesse, période pendant laquelle le fœtus ne risque rien.

-La syphilis congénitale peut s'exprimer précocement ou tardivement.

VI-3-1-La syphilis congénitales précoce :

Les premières manifestations visibles chez le nouveau-né ne sont en réalité que celles de la phase secondaire, la phase primaire étant passée inaperçue in utero. C'est à ce moment une maladie diffuse, septicémique, contagieuse et souvent mortelle (**Figure 8**).



Figure 8 : La syphilis congénitale.

a. Le pemphigus palmo-plantaire :

Correspond à une syphilis bulleuse du nouveau-né qui se développe in utero on le constate donc dès la naissance sur les paumes et les plantes. Ces bulles contiennent un liquide trouble, verdâtre puis hémorragique. Au moment de l'accouchement, les bulles sont souvent déjà rompues et laissent à nu une zone polycyclique exulcérée et rouge violacée¹⁵⁻¹⁶ **(Figure 9)**.

b. Les syphilides érythémato-papuleuses :

Ce sont des éléments de couleur rose-jambon, arrondis, se trouvant autour des orifices naturels, sur les fesses et les membres inférieurs. Cette éruption évolue par poussées successives sur plusieurs semaines. Il s'y associe des lésions fissuraires des lèvres qui se recouvrent de croûtes et laissent des cicatrices blanchâtres¹⁵⁻¹⁶.

c. L'ostéochondrite syphilitique :

Se constitue en fin de grossesse ou lors des trois premiers mois de la vie. Elle siège le plus souvent au niveau du coude de façon bilatérale et symétrique. Au début, l'enfant pleure lorsqu'on le déplace puis apparaît le stade d'impotence douloureuse, bras collé au corps, avant-bras fléchi et main tombante.

d. Le coryza précoce du nouveau né :

Le symptôme le plus fréquent de la syphilis du nouveau-né. Il apparaît entre le 15^e jour et le 3^e mois. C'est un écoulement nasal bilatéral, séropurulent, parfois hémorragique qui obstrue les narines et parfois se dessèche, formant des croûtes brunâtres adhérentes. Ce coryza résiste aux traitements habituels et ne cède qu'au traitement anti-syphilitique¹⁵⁻¹⁶.



Figure 9 : Nécrose palmo-plantaire chez une enfant de 4 mois d'origine africaine

VI-3-2-La syphilis congénitale tardive :

Elle s'observe entre 5 et 30 ans. Les lésions ne sont pas contagieuses et les antibiotiques sont inefficaces, Elle est marquée par la *dystrophie dentaire de Hutchinson*, une déformation des deux incisives supérieures de la deuxième dentition, elle est caractérisée par :

- Le bord libre de la dent est creusé d'une encoche semi-circulaire en coup d'ongle.
- La face antérieure de la dent est abrasée en biseau.
- La dent, ovoïde, est plus large à son collet qu'à son bord libre.
- L'axe de la dent est oblique en bas et en dedans.

a. L'atrophie cuspidienne :

L'atrophie cuspidienne de la dent de 6 ans est une déformation de la première molaire en "bourse" ou en "dôme". L'atteinte porte en général sur les quatre molaires. La dent a une forme conique et lorsqu'elle est usée, prend l'aspect de dent courte à plateau lisse.

b. La kératite interstitielle :

Se voit dans 50% des cas. Elle survient entre 6 et 12 ans. Le début est insidieux et indolore. Une baisse de la vision, progressive et bilatérale, est le premier signe. Elle peut aller jusqu'à la c civit .

c. La surdité :

Elle est également une complication de la syphilis congénitale tardive dans 5% des cas. Elle apparaît vers l'âge de 5 ou 6 ans. C'est une surdité bilatérale   début brutal et évoluant par poussées successives, chaque nouvelle poussée étant précédée d'acouphènes.

Bien d'autres viscères peuvent être atteints au cours de la syphilis congénitale tardive : hydarthrose syphilitique du genou, périostite syphilitique chronique, nez en lorgnette, gomme du palais, affections rénales, hépatiques, neurologiques... etc.

VI-4-Syphilis et VIH :

La syphilis affecte plus rapidement et sévèrement les personnes séropositives, chez qui elle sera plus difficile à traiter et elle augmente la susceptibilité d'attraper ou de transmettre le VIH lors des relations non-protégées en accroissant le taux de VIH dans le sang et le sperme.

Le système immunitaire des sidéens est moins capable de contrôler le nombre de tréponèmes dans l'organisme rendant la transmission de la syphilis plus facile.

Si le VIH n'est pas bien contrôlé avec la médication et que le compte de CD4 est bas, l'évolution vers la neurosyphilis est plus rapide et le risque de souffrir de neurosyphilis est plus important, ce qui peut entraîner la démence, un manque de coordination et un accident vasculaire cérébral (AVC).

VII. Le diagnostic :

Le diagnostic de la syphilis doit être évoqué devant toute ulcération ou érosion génitale, anale ou buccale chez un sujet en période d'activité sexuelle. Les examens doivent être pratiqués avant tout traitement antibiotique. En dehors de lésions / localisations primaire (chancre et ganglion satellite), le tréponème peut être retrouvé au niveau des lésions secondaires (plaques muqueuses, syphilides cutanées), mais aussi dans le LCR en cas de syphilis neurologique, dans le liquide amniotique pendant la grossesse et dans différents prélèvements en cas de formes congénitales (bulle de pemphigus, mucus nasal, LCR).

VII-1-Le diagnostic direct :

Il permet la mise en évidence de la bactérie elle-même. Le prélèvement s'effectue au niveau du chancre ou des lésions secondaires cutanéomuqueuses par grattage du fond du chancre au vaccinostyle (en évitant de faire saigner) après avoir nettoyé les lésions avec du sérum physiologique stérile.

Les méthodes utilisées pour faire un diagnostic direct sont¹⁸⁻¹⁹ :

VII-1-1-Le microscope à fond noir :

C'est une recherche à l'état frais, entre lame et lamelle. Les tréponèmes apparaissent mobiles, à spires régulières réfringentes, très contrastées sur le fond noir.

Le microscope à fond noir (ou en champ sombre) permet d'améliorer le contraste d'échantillons qui sont à priori transparents et difficilement observables au microscope optique classique. La lumière source (transmise) n'atteint pas directement l'objectif ; seule la lumière diffusée et donc déviée par l'échantillon peut être observée (**Figure 10**). Le contraste est ainsi fortement amélioré, sans nécessiter la coloration d'un échantillon pourtant transparent. La préparation des échantillons est donc peu contraignante, mais cet avantage est contrebalancé par la faible intensité lumineuse perçue par l'observateur.

La microscopie à fond noir est adaptée aux échantillons non colorés. Elle permet d'observer des structures vivantes et en déplacement et doit être pratiquée sur des lésions érosives (Chancres de la syphilis primaire, syphilides érosives muqueuses). La sensibilité du fond noir est meilleure dans les premiers jours d'évolution du chancre. Cette méthode manque de spécificité notamment au niveau des muqueuses buccales où l'on peut retrouver des spirochètes non pathogènes (saprophytes). A ce stade précoce de l'évolution, les tests sérologiques sont le plus souvent négatifs, et seule la positivité du fond noir permet le diagnostic certain de la syphilis primaire.

Ainsi, malgré la sensibilité modérée, cette technique demeure à juste titre très pratiquée dans les centres spécialisés parce qu'elle fournit un résultat rapide avec une bonne fiabilité ; elle est simple et peu coûteuse.

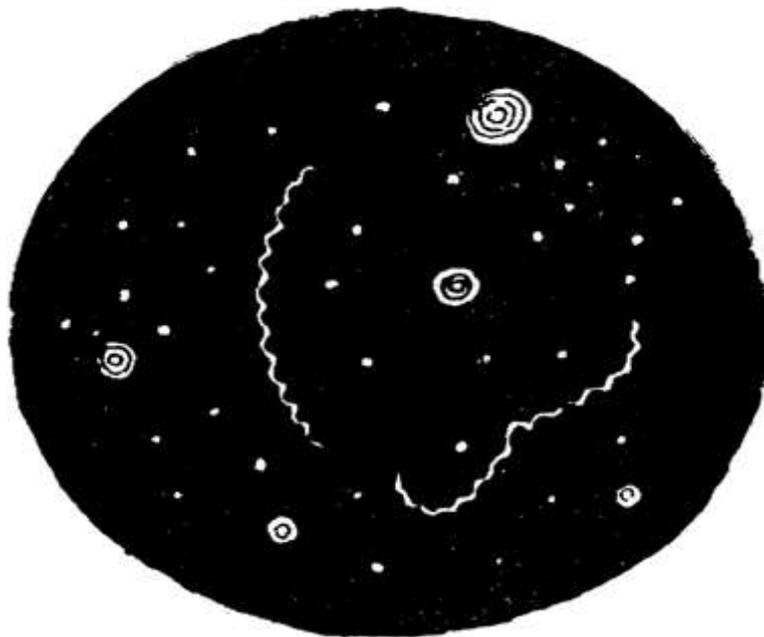


Figure 10 : *Treponema pallidum* vu sous microscope à fond noir.

VII-1-2-L'immunofluorescence directe :

La supériorité technique de l'immunofluorescence réside dans sa capacité de distinguer *T. pallidum* des tréponèmes saprophytes, qui sont morphologiquement indifférenciables au microscope à fond noir ; son premier avantage est donc une meilleure spécificité. En outre l'utilisation de la fluorescence comme dans d'autres applications améliore la sensibilité. Par contre elle nécessite un certain délai de préparation et l'utilisation de l'épifluorescence représente un équipement plus coûteux. Deux variantes existent, soit une méthode directe (le frottis est recouvert d'anticorps monoclonaux anti-*T. pallidum* marqués), soit une méthode indirecte (Les anticorps anti-*T. pallidum* polyclonaux non marqués se fixent sur le tréponème et dans un second temps ils sont révélés par une antiglobuline spécifique d'espèces marquées à la fluorescéine). (**Figure 11**).



Figure 11 : *T. pallidum* observé par technique d'immunofluorescence directe.

VII-1-3-Méthode de coloration par l'imprégnation argentique :

Aussi appelée méthode de Fontana-Tribondeau, elle est de moins en moins utilisée

VII-1-4-Test d'infectivité du lapin :

C'est la méthode directe la plus ancienne. Elle n'est pas praticable en routine de par sa réalisation technique fastidieuse nécessitant un investissement lourd et très spécialisé (animaux, normes). C'est technique directe la plus sensible et le seul teste valable pour démontrer la présence de tréponèmes virulents. Mais elle n'apporte une réponse que dans un délai beaucoup trop long. Elle reste cependant très intéressante car elle permet d'évaluer, en raison de sa très grande sensibilité, d'autres techniques de diagnostic direct, actuellement en cours de mise en point, telles que la PCR.

Le lapin est l'animal de choix car il développe une lésion locale au site d'inoculation. Les tissus restent infectants pendant toute la durée de vie de l'animal et l'infection peut être facilement transférée d'un animal à un autre, en utilisant de fins prélèvements de ganglions ou de testicule. Cette méthode a une sensibilité qui approche 100% chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiotiques.

VII-1-5-Méthodes moléculaires :

a. A visée diagnostique :

Dès sa description, l'amplification génique a été proposée pour détecter la présence de l'ADN de *T. pallidum* dans les échantillons biologique, compte tenu des limites des autres méthodes directes et de l'absence de culture *in vitro*. Différentes cibles ont été proposées, notamment, les gènes des protéines de membrane. Cette méthode, particulièrement sensible, pourrait être utile dans certaines circonstances pathologiques où les autres méthodes ne sont pas satisfaisantes comme dans, la syphilis congénitale, la syphilis neurologique et les réinfections. La PCR reste pour le moment, du domaine de la recherche appliquée, mais elle pourrait prendre une place de choix par rapport à la technique directe de référence (le test d'infectivité au lapin).

b. A visée épidémiologique :

Plus récemment, des travaux ont mis en évidence des régions du génome de *T. pallidum*, suffisamment polymorphes d'une souche à l'autre, pour permettre d'envisager leur utilisation à des fins épidémiologiques²⁰. Elles nécessitent un prélèvement riche en tréponèmes (lésion primaire ou secondaire). Ce type d'approche est encore à ses débuts, mais ils sont encourageants ; ils donneraient la possibilité, en cas d'épidémie ou de cas groupés, de proposer un lien épidémiologique basé sur un critère biologique

VII-2-Le diagnostic indirect :

Le diagnostic indirect repose sur la mise en évidence des anticorps induits par l'infection et retrouvés dans le sérum (éventuellement dans le LCR). Même avec des méthodes très sensibles (ELISA IgM par exemple), il existe toujours une phase à sérologie négative, en début d'infection. Ceci implique la nécessité de contrôler tout résultat négatif en cas de notion de contagion récente (c'est-à-dire l'exposition récente au tréponème).

-Il existe de très nombreuses méthodes qui se divisent en deux grands groupes suivant l'origine de l'antigène utilisé, on distingue²¹⁻²²⁻²³:

- Les réactions à antigène non tréponémique, spécifiques des tréponématoses mais pas de la syphilis.
- Les réactions à antigène tréponémique, spécifiques de la syphilis.

VII-2-1-Les réactions à antigène non tréponémique :

a. VDRL (Venereal Disease Reagent Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin):

Principe: réaction d'agglutination passive. L'antigène utilisé est d'origine cardiolipidique : une suspension de microcristaux de cholestérol sur lesquels sont adsorbées des molécules de cardiolipide. Les substances de type cardiolipidique sont retrouvées au niveau de nombreux organes animaux et sont classiquement des constituants de *T. pallidum*. Les résultats sont rendus en croix (de 1 à 4) en fonction de l'intensité de la réaction. En cas de dépistage positif,

un titrage est effectué par dilution du sérum de raison 2. Le titre correspond à la dernière dilution où l'on observe la présence d'agglutinat et est exprimé en unités.

Cinétique des anticorps : classiquement, le VDRL se positive après le FTA et le TPHA (10 jours ou plus après la formation du chancre), et c'est la première technique à se négativer après traitement : environ 1 an après traitement d'une syphilis primaire et 2 ans après traitement d'une syphilis secondaire. Des réactions faussement positives peuvent apparaître chez des personnes ayant des anticorps anti-phospholipides ou dans différents syndromes inflammatoires. C'est un bon marqueur de suivi de l'efficacité thérapeutique.

b. TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test):

Principe : la suspension d'antigène utilisée est basée sur l'antigène VDRL mais contient en plus un pigment rouge : la toluidine. Cet antigène détecte les anticorps anti-lipidiques présents dans le sérum ou le plasma des personnes atteintes de syphilis, et parfois dans le sérum ou le plasma des personnes souffrant d'autres affections aiguës ou chroniques (faux positifs). Lorsqu'un échantillon contient des anticorps anti-lipidiques, l'antigène s'agglutine et la réaction apparaît sous forme de touffes rouges contre le fond blanc de la carte de test. Le test est lu macroscopiquement à l'aide d'une lampe à incandescence de haute intensité. S'il y a absence d'anticorps, le mélange d'essai garde une couleur rouge pâle sans aucune agglutination.

VII-2-2-Les réactions à antigène tréponémique :

a. TPHA (Treponema pallidum Haemagglutination Assay)

Principe : réaction d'hémagglutination passive. Elle consiste à mettre en présence le sérum du patient avec des hématies sensibilisées avec un antigène extrait à partir de *T. pallidum*. Le résultat peut être obtenu en 1 à 3 heures et ne nécessite aucun équipement particulier. Pour le dépistage, le sérum est testé à la dilution de 1/80. Des dilutions de raison de 2 (1/80, 1/160,

1/320...) sont effectuées pour le titrage, en cas de positivité (cependant le titre n'est pas un bon marqueur de l'évolutivité de la maladie, ni de la réponse au traitement car il varie de façon importante d'un examen à l'autre pour un même patient, seul le TPHA qualitatif est donc intéressant par sa positivité ou sa négativité).

Cinétique des anticorps : le TPHA se positive entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine après le début de l'infection c'est-à-dire environ 1 semaine après l'apparition du chancre. Il reste le plus souvent positif chez un malade guéri.

b. TPPA (*Treponema pallidum* particle agglutination assay) :

Principe : presque le même que celui du TPHA, le sérum du patient est mis en contact avec des particules de gélatine sensibilisées avec un antigène extrait à partir de *T. pallidum*. Un résultat positif se traduit par l'agrégation des particules en amas.

c. FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody Test*):

Principe: réaction d'immuno fluorescence. Le sérum dilué du patient est déposé sur une lame recouverte de tréponèmes fixés. La présence des anticorps est révélée par l'addition d'une antiglobuline marquée par un fluorochrome et réaction lue en épifluorescence. Le sérum des patients est dilué au 1/200 d'où la dénomination de FTA 200. Le FTA est actuellement utilisé comme une technique de confirmation en cas de dépistage positif. Son titre est exprimé par rapport à l'inverse de dernière dilution donnant une réaction fluorescente.

Pour éliminer les réactions faussement positives dues aux antigènes de groupe, on peut pratiquer un FTA absorbé (FTA-Abs) où les sérums sont préalablement absorbés par une solution de tréponèmes saprophytes non pathogènes (souche Reiter). Elle permet de caractériser une réponse en IgG ou IgM à l'aide d'anticorps anti-IgG ou IgM humaines marqués par la fluorescéine. L'intérêt des IgM est de pouvoir mettre en évidence une infection active, une syphilis congénitale et une neurosyphilis. La présence d'IgM dans le LCR confirme le diagnostic de neurosyphilis.

Cinétique des anticorps : cinétique presque superposable à celle du TPHA avant traitement (se positive vers le 5^{ème} jour après le chancre). En revanche, il se négative après traitement dans la majorité des cas.

d. Test immuno-enzymatique ou ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :

Principe : Ces tests utilisent soit des antigènes purifiés à partir de *T. pallidum*, soit des protéines recombinantes (technique *EIA* pour *Enzyme ImmunoAssay*). Ces tests automatisables sont particulièrement adaptés au dépistage qualitatif de grandes quantités d'échantillons. Le nombre de ces tests a augmenté considérablement ces dernières années, mais leur place précise par rapport aux méthodes classiques (VDRL, TPHA, FTA) reste à définir (coût réactif important par rapport à la cotation de la nomenclature).

Cinétique des anticorps : L'ELISA constitue l'un des tests de dépistage les plus précoces. En cas de positivité, une confirmation reste nécessaire (VDRL ou autre test tréponémique)

e. Test d'immobilisation des tréponèmes (TPI) ou test de Nelson et Mayer :

Ce test a longtemps été considéré comme la technique de référence. Masi il n'est quasiment plus réalisé étant donné la difficulté pour un laboratoire, d'entretenir des animaux vivants infectés.

Principe : la présence des anticorps spécifique est mise en évidence par l'immobilisation de tréponèmes vivants, après addition de complément et en comparaison avec un tube témoin. Les résultats qualitatifs sont donc exprimés en pourcentage d'immobilisation spécifique.

Cinétique des anticorps : les immobilisines sont décelées en moyenne un mois après l'apparition du chancre. Un traitement efficace entraîne la négativation de ce test chez la plupart des malades.

f. Test d'immunotransfert (Western Blot) :

Principe : Les protéines de *T. pallidum*, séparées par électrophorèse, sont transférées sur une membrane de nitrocellulose que l'on incube avec le sérum. Les bandes les plus importantes pour affirmer la spécificité des anticorps détectés se situeraient au niveau des antigènes de poids moléculaire 15.5, 17 et 47 KDa.

Cinétique des anticorps : La cinétique d'apparition des bandes en fonction de l'évolution de la maladie est encore peu documentée ; la place de ce test reste à définir.

g. Recherche d'IgM spécifiques anti-tréponémiques :

Généralités : les IgM sont les premiers anticorps à apparaître dès la deuxième semaine de l'infection, suivis rapidement par les IgG. Chez les patients non traités, les IgM sont aussi retrouvés au cours de la phase secondaire. Chez les patients traités correctement, les IgM diminuent rapidement et disparaissent généralement dans les premiers mois qui suivent le traitement.

Indications : l'indication majeure est la syphilis congénitale, mais cette recherche peut être utile en cas de contage récent, de réinfection et en cas de syphilis neurologique.

Méthodes de recherche des IgM spécifiques :

FTA Abs- IgM : les IgM sont recherchés par la même technique que pour le FTA-Abs mais avec comme révélateur un conjugué monospécifique anti chaîne μ .

19S FTA Abs-IgM : le principe est le même que celui du FTA Abs-IgM mais le sérum est initialement fractionné afin de retenir uniquement les anticorps sérique de classe IgM.

SPHA : c'est une technique d'immunocapture et d'hémagglutination qui comporte deux étapes ; d'abord la fixation des IgM sériques sur un anticorps anti chaîne μ adsorbé sur un support solide (microplaque), ensuite, la révélation des IgM spécifiques par es hématies sensibilisées (réactif du TPHA).

ELISA et Western Blot : ces techniques plus récentes peuvent également être utilisées pour la recherche des IgM spécifiques de la syphilis.

D'autres tests de diagnostic de la syphilis sont également disponibles: tests rapides de dépistage (tests immunochromatographiques), immunoblots et l'immunoline assay.

Test	Avantages	Inconvénients
VDRL	Réaction simple, rapide et peu onéreuse.	Présence de faux négatifs (phénomène de zone) et de faux positifs (infections virales parasitaires ou bactériennes, grossesse, maladies auto-immunes...). Dans ce cas le TPHA et le FTA sont généralement négatifs.
TPHA	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation simple et lecture aisée. - Test peu onéreux, adaptable à de grandes comme à de petites séries. 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de faux négatifs en excès d'anticorps (phénomène de zone). - Rares faux positifs (positivité faible), notamment chez la femme enceinte ou lors de maladies auto-immunes.
FTA	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité élevée (86 à 96 % selon les stades). - Spécificité très élevée (92 à 99 %). 	<ul style="list-style-type: none"> - Faux positifs possibles (réactions croisées avec autres spirochètoses, maladies auto-immunes...). - Nécessite un personnel expérimenté, lecture subjective, coût relativement élevé (appareillage adapté et réactifs).
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation simple et rapide. - Applicables à de grandes séries. - Automatisables. - Lecture objective. - Ne présentent jamais de phénomène de zone. 	<ul style="list-style-type: none"> - Il n'existe pas encore sur le marché de tests unitaires permettant de tester les sérums au coup par coup. - Coût élevé par rapport au prix du remboursement d'un dépistage sérologique de la syphilis.
Nelson	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité de 100 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté de l'entretien de la souche. - Complexité et coût élevé du test.
Western Blot	<ul style="list-style-type: none"> - Pourrait remplacer le test de Nelson. - Applicable au diagnostic de la syphilis congénitale (recherche des IgM spécifiques). 	<ul style="list-style-type: none"> - Faux positifs (autres spirochètoses ex : maladie de Lyme).
FTA-Abs IgM		<ul style="list-style-type: none"> - Mêmes inconvénients que pour le FTA. - Présence de faux positifs (dûs par exemple à la présence de facteur rhumatoïde) et de faux négatifs. (phénomène d'inhibition compétitive par les IgG dans les syphilis secondaires).
19S FTA-Abs IgM	Le fractionnement du sérum permet d'obtenir une meilleure spécificité par rapport au FTA-Abs IgM.	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation technique lourde. - Quantité importante de sérum nécessaire.
SPHA	<ul style="list-style-type: none"> - Très bonne sensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation et lecture délicate.

Tableau 1: avantages et inconvénients des différentes techniques de diagnostic de la syphilis.

VII-3-Stratégie et algorithmes :

La stratégie fréquemment utilisée, consiste à faire un dépistage en VDRL et TPHA. Le titrage des anticorps et l'observation de leur cinétique au cours du temps sont essentiels pour pouvoir interpréter les sérologies de syphilis. Le FTA, lorsqu'il peut être réalisé (nécessité d'avoir un microscope à fluorescence) est particulièrement utile dans certaines situations, par exemple au tout début du chancre (FTA positif) ou pour confirmer la présence d'anticorps anti-cardiolipidiques (VDRL positif, TPHA et FTA négatifs) (**Figure 12**).

Dans le cadre de la qualification biologique des dons, le dépistage obligatoire des anticorps anti-tréponémiques se fait par le TPHA uniquement, dans le but de prévenir une éventuelle transmission de *Treponema pallidum* par les produits sanguins transfusés et d'informer les donneurs dépistés.

Les tests ELISA sont encore assez peu utilisés bien qu'ils aient l'avantage d'être automatisables. Ils se positivent très précocement au cours de la syphilis (surtout les ELISA/IgM)²⁴ mais en cas de positivité, le recours à d'autres tests, non tréponémiques (VDRL/RPR) et tréponémiques (TPHA, FTA, éventuellement recherche des IgM), s'avère nécessaire pour faire le diagnostic²⁵.

La présence d'IgM permet de confirmer le diagnostic de syphilis active. Cependant l'absence d'IgM ne permet pas d'exclure ce diagnostic avec certitude. La recherche des IgM est particulièrement utile pour confirmer le diagnostic de syphilis congénitale et de neurosyphilis.

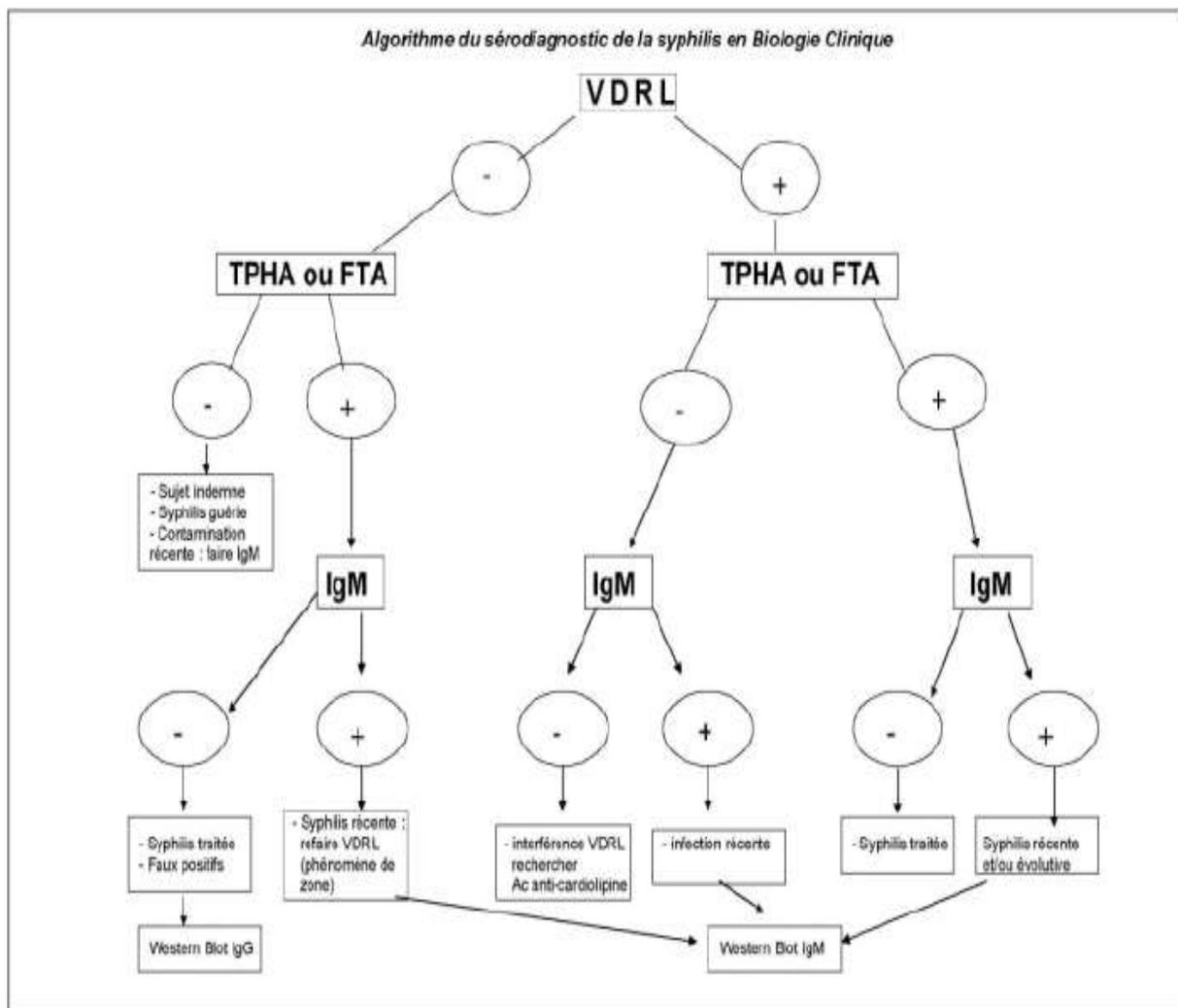


Figure 12 : algorithme du sérodiagnostic de la syphilis.

VII-4-Profiles sérologiques en fonction des stades de la syphilis :

VII-4-1-Syphilis primaire :

Les premiers anticorps à apparaître sont des IgM. Les techniques les plus sensibles à ce stade sont donc celles qui les dépistent (FTA-IgM, ELISA/IgM, SPHA).

Le VDRL est plus sensible que le TPHA, mais il est moins spécifique. Il faut par ailleurs noter des différences de sensibilité entre les réactifs TPHA commercialisés. On pourra donc observer différents profils en syphilis primaire:

- Le VDRL et le TPHA peuvent être négatifs au tout début du chancre (5 à 7 premiers jours).
- Etant donné les différences de sensibilité observées entre les réactifs TPHA, il peut arriver que l'on ait un VDRL positif et un TPHA négatif (dans ce cas, le FTA est positif, alors qu'il est négatif quand il s'agit d'anticorps anti-cardiolipidiques).
- Le profil VDRL négatif TPHA positif est plutôt en faveur de la «cicatrice sérologique» d'une infection ancienne, mais il a pu être observé parfois chez quelques patients en phase primaire (parmi lesquels certains avaient un fond noir positif).
- Le profil le plus souvent observé est une positivité faible du VDRL, du TPHA, ainsi que du FTA.

Le contexte clinique au stade de syphilis primaire est généralement évocateur avec la notion de chancre et/ou la notion de rapport sexuel récent avec une personne ayant eu une syphilis. Le traitement devra être instauré sur la clinique sans attendre les résultats du laboratoire. L'utilisation d'un microscope à fond noir, lorsque cela est possible, permet de mettre en évidence des tréponèmes dans la lésion et de faire ainsi le diagnostic de syphilis, à un stade où les sérologies peuvent être négatives.

VII-4-2-Syphilis secondaire :

Tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques sont en général positifs avec des titres élevés en anticorps.

VII-4-3-Syphilis latente :

Au stade de syphilis latente précoce, la positivité des 3 tests (VDRL, TPHA, FTA) rend le diagnostic aisé. Au stade de syphilis latente tardive, les sérologies peuvent être très variables en fonction de l'ancienneté du contagé. Il a été rapporté en effet une baisse de réactivité des tests non tréponémiques dans le temps. En l'absence de signes cliniques, le

diagnostic de syphilis latente repose donc essentiellement sur l'interrogatoire à la recherche d'une notion de syphilis antérieure chez le (la) patient(e) ou chez son (sa) partenaire (dans l'année pour la syphilis latente précoce), de prise d'antibiotiques ou non. L'interprétation des sérologies est souvent délicate en l'absence de résultats sérologiques antérieurs. Un suivi sérologique devra être instauré après traitement de manière à mettre en évidence une diminution significative du taux des anticorps (VDRL).

VII-4-4-Syphilis tertiaire :

Elle est devenue rare dans les pays industrialisés. Le diagnostic biologique de neurosyphilis repose sur des arguments non spécifiques (hypercellularité du LCR, hyperprotéïnorachie) et sur les tests sérologiques. Un VDRL positif dans le LCR est en faveur d'une atteinte du SNC, mais un VDRL négatif n'exclut pas une neurosyphilis. Normalement un TPHA négatif dans le LCR élimine une neurosyphilis.

VII-4-5-Syphilis congénitale :

Il existe un risque de transmission materno-foetale au cours de la syphilis d'où l'intérêt du dépistage systématique chez la femme enceinte.

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

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

Dans le doute, il ne faut pas hésiter à traiter la patiente puis instaurer un suivi sérologique d'abord de la mère puis de l'enfant.

A la naissance, le nouveau-né a le même profil sérologique que sa mère du fait du passage passif des IgG maternelles à travers la barrière placentaire. Il faudra contrôler les

sérologies de l'enfant afin de suivre la baisse progressive du taux des anticorps. Les anticorps transmis passivement par la mère disparaissent en 3 à 6 mois chez un enfant non infecté. Chez un enfant infecté et traité, les anticorps tréponémiques peuvent persister plus longtemps et seul la baisse significative du VDRL permet alors de suivre l'efficacité du traitement.

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

VII-4-6-Syphilis et VIH :

Dans la grande majorité des cas, la réponse sérologique syphilitique n'est pas modifiée par l'infection VIH. Il a été rapporté cependant des séronégativités des tests tréponémiques ou des réponses anormalement faibles ou retardées chez des patients ayant une syphilis secondaire.

On a également décrit de fausses positivité dans les tests non tréponémiques dues à une stimulation polyclonale²⁶.

VII-5-Problèmes d'interprétation :

L'interprétation des sérologies de syphilis est simple lorsque les 3 marqueurs (VDRL, TPHA et FTA) sont positifs, à des taux élevés, dans un contexte clinique évocateur. En l'absence de signes cliniques (syphilis latente), le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire qui doit retrouver une notion de syphilis acquise antérieurement chez le (la) patient(e) ou chez son partenaire, de sérologies antérieures positives ou de séroconversion documentée, de prise d'antibiotique ou non. En l'absence de signes cliniques, certains profils peuvent poser des problèmes d'interprétation.

- Les 3 marqueurs sont positifs à des taux faibles (voisins du seuil des techniques utilisées) en l'absence de signes cliniques. Il peut s'agir d'une syphilis évolutive ou d'une syphilis ancienne traitée (anticorps résiduels).

Pour pouvoir interpréter de telles sérologies il faut pouvoir comparer les taux obtenus (titrage indispensable) avec une sérologie antérieure, de manière à observer, en cas de traitement, une baisse significative du taux des anticorps. C'est le VDRL qui permet de suivre l'efficacité thérapeutique (on peut considérer qu'un titre du VDRL divisé par 4 en 6 mois est en faveur d'une efficacité thérapeutique). En l'absence de sérologie antérieure, ou de notion de traitement adéquat, il vaut mieux traiter et instaurer un suivi sérologique.

- Les sérologies sont dissociées (VDRL négatif, TPHA douteux ou faiblement positif, FTA négatif ou douteux). Ce profil est en faveur d'une tréponématose ancienne guérie (anticorps résiduels) Il peut aussi s'agir d'une réaction non spécifique.

Il est toujours possible de vérifier la spécificité des anticorps par un immunoblot par exemple. Et même si la spécificité des anticorps est prouvée, ce profil sérologique est plutôt en faveur d'anticorps résiduels.

Reste le problème des syphilis latentes tardives à VDRL négatif, quelquefois évoquées dans les publications et dont le diagnostic est improbable, à moins que l'interrogatoire ne retrouve la notion de syphilis acquise dans le passé, documentée par des sérologies très positives diminuant dans le temps, cela en l'absence de tout traitement antibiotique.

- De « faux positifs », en VDRL surtout (anticardiolipides), mais aussi en TPHA et FTA ont été décrits²⁷⁻²⁸⁻²⁹. Ces réactions correspondent à des taux faiblement positifs, voisins du seuil des techniques utilisées, et sont le plus souvent dissociées. Parmi les causes les plus fréquentes de fausses positivité on retrouve les infections bactériennes, virales ou parasitaires, les maladies auto-immunes et la grossesse.

- Il a été observé des « faux négatifs » en FTA³⁰, mais également une « négativation » totale du TPHA après traitement chez les patients séropositifs pour le VIH²⁶, alors que le TPHA reste en général positif après traitement tardif chez les patients immunocompétents.
- Se méfier d'un VDRL rendu négatif alors que les sérologies tréponémiques sont élevées (ex : TPHA ≥ 10240). Il peut s'agir d'un phénomène de zone c'est-à-dire un résultat faussement négatif en excès d'anticorps.

Il suffit de diluer le sérum (dilutions de 2 en 2) pour voir apparaître une réaction positive.

- A l'heure actuelle, il n'existe pas de technique sérologique permettant de faire la distinction entre tréponématoses endémiques (pian, bégel, pinta) et syphilis.

VIII. Le traitement :

On utilise la pénicilline pour traiter tous les stades de la syphilis. Malgré ses 60 années d'utilisation, la bactérie de la syphilis n'a pas encore développé de résistance à l'antibiotique original.

La pénicilline élimine en une journée ou deux l'effet de la contagion, et guérit la syphilis en une ou deux semaines. Le malade doit toutefois attendre d'avoir terminé le traitement avant d'avoir des relations sexuelles. Dans le cas d'une personne allergique à la pénicilline, un autre antibiotique peut être administré et si cette substitution est impossible (femmes enceintes, neurosyphilis), une désensibilisation est recommandée (induction d'une tolérance).

-un bon traitement (non tardif) permet d'éviter toutes lésions supplémentaires, mais il ne peut pas réparer ou guérir celles déjà subies par l'organisme. Il est très important que la personne suspectant d'avoir contracté la syphilis consulte un médecin vénérologue dans le plus bref délai possible.

VIII-1-Traitement de la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce) :

Le diagnostic de « syphilis latente précoce » n'est acceptable que si le patient peut fournir une sérologie syphilitique négative datant de moins d'un an, avant la découverte d'une sérologie positive alors qu'il est asymptomatique.

Le schéma thérapeutique recommandé est le même pour les 3 situations (syphilis primaire, secondaire précoce ou latente précoce). En l'absence d'allergie à la pénicilline et de contre-indication aux injections intramusculaires, une injection intramusculaire unique de 2,4 millions d'unités de benzathine pénicilline (Extencilline®) habituellement divisée en deux demi-doses, une dans chaque fesse.

La réaction de Jarisch-Herxheimer : La réaction de Jarisch-Herxheimer est une réaction inflammatoire fréquente en cas de syphilis active surtout dans les formes secondaires. Elle correspond à une lyse massive de tréponème sous tout antibiotique, survient quelques heures après l'injection d'Extencilline³¹ et se caractérise par:

- Une exacerbation des lésions cutanées
- De la fièvre
- Maux de tête et transpiration.

Dans la syphilis primaire, la réaction d'Herxheimer est sans gravité.

Au stade de syphilis secondaire, une réaction d'Herxheimer est possible quelques heures après l'injection. Elle associe : fièvre, céphalées, myalgies, accentuation des signes locaux. Elle est toujours bénigne et ne doit pas être interprétée comme une allergie à la pénicilline. Il faudra prévenir le patient du risque et des caractéristiques de cette réaction. Un antipyrétique peut être prescrit.

En cas d'allergie à la pénicilline chez un patient ayant une syphilis primo-secondaire, on peut remplacer la ou les injection(s) de benzathine benzylpénicilline G par une cure de 14 jours de doxycycline (100mg *per os* matin et soir), sauf chez la femme enceinte et le patient séropositif pour le VIH chez qui on peut indiquer une désensibilisation.

L'efficacité du traitement doit être contrôlée cliniquement et biologiquement à 3 mois et à 6 mois. Le suivi biologique se fait sur le VDRL quantitatif.

Si le traitement efficace, le titre du VDRL doit être divisé par 4 (2 dilutions) à trois mois et par 16 (4 dilutions) à six mois et si ce n'est pas le cas, l'avis d'un spécialiste est justifié.

Le VDRL doit être négatif un an après le traitement d'une syphilis primaire, et dans un délai de 2 ans après traitement d'une syphilis secondaire.

VIII-2-Traitement de la syphilis tardive (hors neurosyphilis) :

Le schéma thérapeutique consiste en 3 injections intramusculaires de 2.4 millions d'unités de benzathine pénicilline (pénicilline G) à 1 semaine d'intervalle.

En cas d'allergie à la pénicilline, les injections de pénicilline G peuvent être remplacées par une cure de 28 jours de doxycycline (100mg *per os* matin et soir), sauf si présence de manifestations neurologiques ou ophtalmologiques évoquant une neurosyphilis. L'induction d'une tolérance est aussi possible.

VIII-3-Traitement de la neurosyphilis :

La neurosyphilis est classée biologiquement par une hyperprotéinorachie, une réaction lymphocytaire supérieure à 20 éléments/mm³ et un VDRL positif dans le LCR (un TPHA négatif élimine une neurosyphilis mais un VDRL négatif ne l'élimine pas)

La ponction lombaire n'est pas pratiquée dans tous les cas, mais doit être discuté dans chaque cas, il existe un consensus relatif pour la pratiquer:

- En cas d'anomalie de l'examen neurologique compatible avec une neurosyphilis (tableau de PG, signe d'Argyll-Robertson, tabès, paralysie d'une paire crânienne, d'une racine, tableau de myélite, AVC ou AV médullaire...)
- En cas d'uvéite, rétinite
- En cas d'allergie à la pénicilline

- En cas d'échec thérapeutique, clinique ou sérologique
- En cas de séropositivité VIH (la ponction lombaire est discutée, pas de consensus)
- En cas de syphilis tertiaire non neurologique (atteinte cutanée, atteinte cardiaque).

Le schéma thérapeutique consiste en l'injection de 20 millions d'unités de pénicilline G en intraveineuse par jour, pendant 14 jours.

En cas d'allergie à la pénicilline, on procède à une désensibilisation.

VIII-4-La syphilis chez la femme enceinte :

Pour la syphilis précoce, le traitement consiste en deux injections de 2.4 millions d'unités de benzylpénicilline chacune à 7 jours d'intervalle. Une prévention de la réaction d'Herxheimer en cas de syphilis secondaire est assurée (pour éviter les contractions utérines) par administration de prédnisone à 0.5 mg/Kg/jour pendant 4 jours (l'administration du corticoïde précède celle de l'antibiotique par 24 heures).

En ce qui concerne la syphilis latente, le schéma thérapeutique recommande trois injections de 2.4 millions d'unités de benzylpénicilline à 7 jours d'intervalle.

En cas d'allergie à la pénicilline, la désensibilisation est le seul choix.

VIII-5-Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques :

- La pénicilline G est de loin le 1er choix pour le traitement des syphilis non neurologiques, en termes d'efficacité, de tolérance et de spectre. Chez l'adulte, une injection de 2,4 M UI suffit en cas de syphilis précoce (contamination < 1 an), qu'elle soit symptomatique ou non. Trois injections sont requises (1/semaine) en cas de syphilis tardive (contamination datant de plus d'un an ou impossible à dater). Ceci implique que ce traitement soit privilégié.

- Le 2ème choix, en dehors de la grossesse et des enfants, est la doxycycline, à la posologie de 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 14 jours si syphilis d'acquisition récente (< 1 an), et 28 jours si syphilis d'acquisition ancienne ou impossible à dater.
- La ceftriaxone, antibiotique bactéricide de la famille des céphalosporines de troisième génération, est une autre alternative, également peu documentée, qui présente l'inconvénient de son spectre large (gram- et gram+), de son administration par injections, et l'absolue nécessité de la poursuivre au minimum 8 jours pour une syphilis récente.
- Pour les femmes enceintes, aucune autre alternative que la pénicilline G n'est acceptable d'où la nécessité d'une désensibilisation.
- Chez les patients allergiques à la pénicilline, les alternatives à la doxycycline sont problématiques :

*la minocycline présente une balance bénéfices/risques douteuse: données d'efficacité très limitées³², risque de **syndrome de dress** potentiellement fatal et représentant une contre indication absolue chez les sujets de peau noire (réaction d'hypersensibilité médicamenteuse survenant 2 à 6 semaine après l'administration et se manifestant par une éruption cutanée généralisée, une fièvre élevée et des troubles hématologiques de type éosinophilie et lymphocytose).*

l'azithromycine (prise unique de 2 g), antibiotique de la famille des macrolides, est une alternative proposée dans les recommandations Américaines³³, et Européennes³⁴. Cependant, des échecs cliniques ont été associés à des résistances génotypiques³⁵, avec de fortes prévalences dans certaines populations³⁶.

VIII-6-La désensibilisation :

L'hyposensibilisation, ou désensibilisation ou immunothérapie allergénique (ITA), vise à réduire le système immunitaire en administrant des doses croissantes d'allergènes afin d'induire une tolérance spécifique à long terme. La désensibilisation est le seul traitement qui permette de traiter les allergies respiratoires (allergies aux pollens, aux acariens, aux poils de

chat, etc.) en s'attaquant à la cause même de la maladie³⁷.

En cas d'allergie médicamenteuse, il n'est pas possible d'être désensibilisé. Néanmoins dans certains cas particuliers comme celui de la pénicilline G, il est possible d'induire une tolérance immunitaire en faisant prendre au patient des doses progressives du médicament en cause. La prise initiale est très faible, progressivement augmentée. Une fois la « dose thérapeutique » atteinte, elle doit être maintenue de manière quotidienne.

IX. La prévention :

IX-1-Les mesures individuelles :

Il s'agit de comportements individuels de responsabilité permettant de diminuer significativement le risque de contracter la syphilis :

IX-1-1-La méthode de protection :

- les méthodes contraceptives de barrière (le préservatif, utilisé correctement), et un dépistage régulier aident à rester à bonne distance de la syphilis.
- l'abstinence ou une relation monogame, pour les deux partenaires, avec un partenaire non infecté. Une des façons les plus simples d'éviter la syphilis est d'éviter les contacts avec un individu infecté.
- Éviter les contacts sexuels si l'un des partenaires présente des plaies, des suintements, des ampoules ou des boutons sur ou autour des parties génitales. Ces symptômes peuvent potentiellement indiquer une syphilis ou une autre IST.

IX-1-2-Faire des bilans réguliers :

- Faire un test de dépistage après tout rapport sexuel non protégé. En cas de rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire ou avec quelqu'un qui a d'autres partenaires, il est crucial de faire un test au plus vite possible pour éviter les complications dues à de potentielles infections (syphilis ou autres IST).
- Pour la femme enceinte, il y a obligation de se faire tester pour la syphilis ainsi que pour d'autres IST. La plupart des femmes enceintes sont testées pour une large variété d'IST. La syphilis peut être transmise au bébé lors de l'accouchement. La transmission verticale de la syphilis peut être évitée si la maladie est détectée et traitée pendant la grossesse grâce à des antibiotiques, comme la pénicilline.
- Faire examiner par un médecin toute plaie, ampoule, bouton ou irritation. Si l'un des deux partenaires commence à montrer des signes de syphilis, il est important qu'il se fasse tester aussi vite que possible. Les symptômes de la syphilis peuvent disparaître après l'infection initiale pour réémerger aux deuxième et troisième phases de la maladie.

IX-2-Les mesures collectives :

IX-2-1-Surveillance épidémiologique :

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 (étude réalisée spécifiquement sur commande pour répondre à un besoin précis)

IX-2-2-Mise à disposition de structures de dépistage :

La mise à disposition, pour la population à risque, de structures de dépistage accessibles constitue un point crucial. 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.

IX-2-3-Sensibilisation au dépistage :

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.

IX-2-4-Notification des partenaires :

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.

IX-2-5-Stratégie spécifique de lutte contre la syphilis congénitale :

La définition des bonnes pratiques de dépistage :

- dépistage universel lors du 1er examen prénatal et dépistage au 3ème trimestre chez les femmes à risque, du fait du risque de contamination après le premier dépistage,
- 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,
- dépistage des femmes ayant des antécédents de fausse couche spontanée ou d'enfants mort-nés,
- 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 :

- les modalités de dépistage,

- les modalités de confirmation des cas,
- 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.

La mise en place d'une surveillance épidémiologique spécifique.

I. Objectif :

La syphilis est une infection dont l'évolution peut avoir des conséquences très graves. Le dépistage des anticorps antisyphilitiques a pour but de déterminer le statut immunitaire des patients ainsi de mettre en place un traitement adéquat à un stade aussi précoce que possible.

-Notre travail vise à déterminer la prévalence de la syphilis dans la région de Tlemcen au niveau du laboratoire de Microbiologie CHU Tlemcen, sur l'année 2013 et l'année 2014.

Cette étude descriptive a pris en charge 4759 prélèvements pour déterminer le statut immunitaire par un dépistage des anticorps antisyphilitique IgG spécifiques.

Pour que les résultats de cette étude soient significatifs dans la population, elle a été complétée par le dénombrement, selon le sexe, des cas positifs notés au cours des deux mêmes années au niveau du Service de Transfusion Sanguine du CHU Tlemcen où les dons de sangs sont systématiquement testés pour la syphilis et autres IST.

II. Matériel et méthodes :

II-1- Matériel :

I-1-1-Le prélèvement :

Un prélèvement de 3-5 ml de sang est effectué au pli du coude (à l'aide d'une seringue stérile), le sang est recueilli dans des tubes secs ou héparinés ou contenant de l'EDTA. Après centrifugation (1500-2000 tours/minute) pendant 5 mn, le surnageant est récupéré dans des tubes d'analyse.

II-2-Méthodes d'analyse :

II-2-1-Méthodes manuelles :

a. VDRL :

Après sortie du réfrigérateur, laisser les réactifs (sérum positif et VDRL-latex) revenir à la température ambiante. Agiter le VDRL-latex avant utilisation pour éviter la sédimentation des particules au fond du flacon (**figure 13**).

Déposer trois fois 30 μL de VDRL-latex sur une lame de microscope.

Ajouter 30 μL d'eau physiologique en face de la première (témoin négatif), 30 μL de sérum de lapin immunisé contre le tréponème en face de la seconde (témoin positif) et 30 μL de sérum à tester en face de la troisième. Si on ne dispose pas de pipette de précision, déposer une goutte de chaque solution avec une pipette Pasteur ou une seringue jetable.



Figure 13 : les réactifs du VDRL

Agiter quelques instants par rotation de la lame. La formation d'agglutinats est visible à l'œil nu au bout de quelques minutes (**Figure 14**).



Figure 14 : Témoin négatif à gauche. Témoin positif au centre. Sérum testé à droite (noter la séropositivité révélée par la formation des agglutinats)

L'examen des gouttes au microscope à faible grossissement permet de confirmer la formation des agglutinats (**Figures 15**).

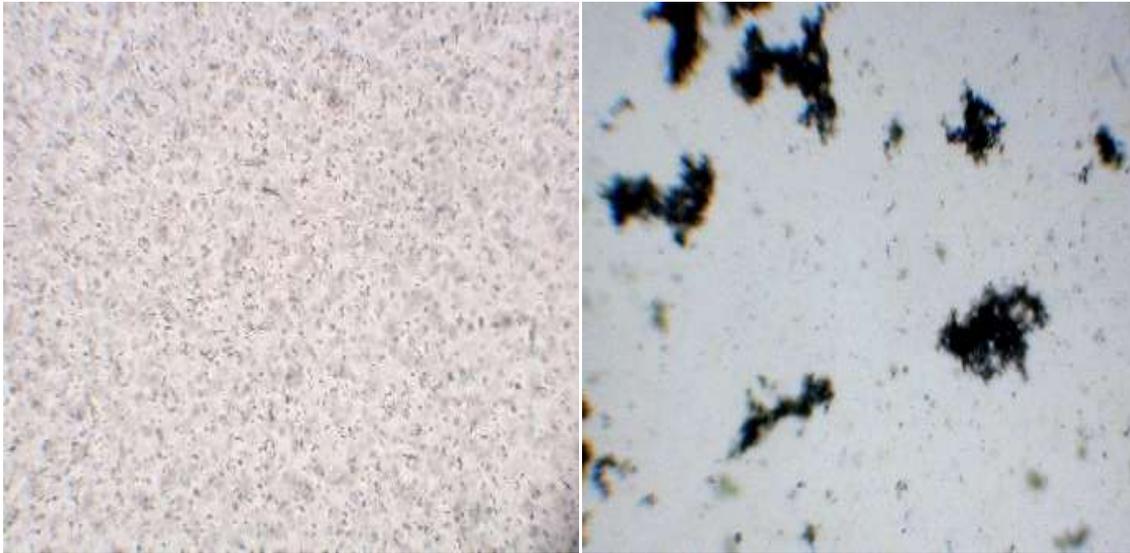


Figure 15 : Résultat négatif à gauche. Résultat positif à droite.

b. TPHA :

Le coffret TPHA (**Figure 16**) détecte les anticorps sériques humains anti-*T. Pallidum* par une méthode d'hémagglutination indirecte (HAI), il est composé de :

- Cellules test : Erythrocytes aviaires tannés et formolés sensibilisés avec de l'antigène tréponémique de *T. pallidum* dans un tampon. Quantité : 1x8,5 ml.
- Cellules contrôle : Erythrocytes aviaires tannés et formolés non sensibilisés dans un tampon. Quantité : 1x8,5 ml.
- Diluant : Sérum de lapin dans un tampon. Quantité : 1x20 ml.
- Contrôle positif : Sérum de lapin dans un tampon. Quantité : 1x20 ml.
- Contrôle négatif : Sérum prédilué au 1/20 sans anticorps anti-*T. pallidum*. Quantité : 1x1 ml.



Figure 16 : Le kit TPHA

II-2-1-Méthode automatisée :

a. Automate AxSYM :

L'AxSYM est un automate d'immunoanalyse, destiné à traiter une activité comprise entre 60 et 200 immunodosage par jour, avec un panel de tests particulièrement important (plus de 77 paramètres).

L'échantillon et tous les réactifs AxSYM syphilis -nécessaires pour une série de dosage- sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits d'une cartouche de réaction (CR) se trouvant dans l'unité d'échantillonnage. La Cartouche de Réaction est immédiatement transférée dans l'unité de traitement où le pipetage continue avec l'aiguille de traitement.

III. Résultats :

III-1-Au niveau du laboratoire de Microbiologie :

Pour évaluer la prévalence et permettre une comparaison entre les résultats de l'année 2013 et l'année 2014, on exprime les résultats positifs de chaque année par mois (**tableau 2 et 3**) et par sexe (**Tableau 4**) :

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Joins	Juillet	Aout	Sept	Oct	Nov	Dec	Total
56	202	169	208	51	107	36	16	121	170	174	293	1603
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2

Tableau 2 : Nombre de tests et résultats positifs par mois de l'année 2013.

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Joins	Juillet	Aout	sept	Oct	Nov	Dec	Total
151	307	247	254	288	317	178	342	296	256	276	244	3156
1	0	0	1	2	1	1	1	2	1	3	1	14

Tableau 3 : Nombre de tests et résultats positifs par mois de l'année 2014.

	Hommes	Femme
2013	1	1
Pourcentage	0.5%	0.5%
2014	6	8
Pourcentage	42.8%	57.2%

Tableau 4 : Nombres et pourcentages des cas positifs par sexe de l'année 2013 et 2014.

III-2-Au niveau du Centre de Transfusion Sanguine :

Le dénombrement des dons de sang dont la sérologie a été positive pour la syphilis a donné les résultats suivants (**Tableau 5 et 6 et 7**) :

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Joins	Juillet	Aout	sept	Oct	Nov	Dec	Total
6	3	1	5	2	4	3	0	5	2	1	0	32

Tableau 5 : Le nombre des cas positifs de l'année 2013.

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Joins	Juillet	Aout	sept	Oct	Nov	Dec	Total
5	7	2	3	1	4	2	5	1	4	2	3	39

Tableau 6 : Le nombre des cas positifs de l'année 2014.

	Hommes	Femmes
2013	20	12
Pourcentage	62.5%	37.5%
2014	21	18
Pourcentage	53.8%	46.2%

Tableau 7 : Nombres et pourcentages des cas positifs par sexe de l'année 2013 et 2014.

IV. Discussion :

Les résultats obtenus au niveau du laboratoire de Microbiologie montrent une prévalence faible pour l'année 2013, et une prévalence moyennement importante au cours de l'année 2014.

Les résultats obtenus au niveau du Centre de Transfusion Sanguine, par contre, montrent une prévalence importante pour les deux années et une prédominance masculine notamment pour l'année 2013

Cette différence des résultats peut être expliquée par les points suivants :

- La syphilis n'est plus une maladie à déclaration obligatoire et puisque il s'agit d'une maladie "honteuse", la majorité des personnes infectées tendent à dissimuler leur atteinte.
- Au niveau du centre de transfusion sanguine, le dépistage systématique et l'information obligatoire des personnes atteintes, en fait un centre de diagnostic « gratuit », ce qui explique le nombre important de cas positifs.
- Les symptômes du stade primaire disparaissent spontanément, ce qui induit les personnes atteintes en erreur en les laissant penser qu'elles sont guéries.

- La prédominance masculine au Centre de Transfusion Sanguine est en grande partie due au fait que les hommes peuvent faire des dons de sang totale jusqu'à 6 fois par ans (8 semaines d'intervalle entre 2 dons consécutifs), tandis que les femmes ne peuvent donner que 4 fois par ans au maximum.
- Manque de campagnes de prévention, d'information et d'incitation au dépistage.

Les pourcentages par sexe nous permettent de faire une supposition, mais la fréquence calculée ne peut être étendue à toute la population car les cas positifs observés ne sont pas suffisamment nombreux pour faire une telle conclusion.

IV. Conclusion :

La prévalence réelle de la syphilis dans une population ne peut être appréciée en se basant uniquement sur le nombre des cas déclarés, de ce fait, il faut augmenter le nombre des centres de dépistage, y faciliter l'accès et informer les gens sur la gravité de l'infection et notamment de ses complications afin d'inciter les sujets à risques de faire des tests réguliers de dépistage, ceci permettra de mieux contrôler la maladie.

Références bibliographiques

1. De dictis factisque memorabilibus collect. Milan, 1509.
2. Chronica der Sachsen und Niedersachsen, t. II, 1496.
3. Nicolas Leonico de Vicence (De morbo gallico, 1497) ; Gaspard Torella, (De dolore in pudenda, 1500).
4. Guy de Clauliac (Chirurgice magne Tractatus, doct. 1. c. 3.).
5. Benedek, Thomas. "The 'Tuskegee Study' of Syphilis": Analysis of Moral versus Methodologic Aspects." In *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study*". Ed. Susan M. Reverby. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2000. 213-235.
6. Benedek, Thomas G. and Erlen, Jonathon. "The Scientific Environment of the Tuskegee Study of Syphilis, 1920 - 1960." *Perspectives in Biology and Medicine* 43:1 (autumn 1999), 1 - 30.
7. *Deadly Diseases and Epidemics - Syphilis* 1st ed P37-53-55-56-57.
8. Evans, A. S., & Brachman, P. S. (Eds.). (1998). *Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control* (3rd ed.). New York, NY, USA: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
9. Antal, G. M., Lukehart, S. A., & Meheus, A. Z. (2002). The endemic treponematoses. *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 4(1), 83-94.
10. Murray, P. R., Baron, E. J., Tenover, J. C., & Tenover, M. C. (Eds.). (2003). *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed.). Herndon, VA, United States of America: American Society for Microbiology.
11. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:187-209.
12. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18:183-9.

13. Sánchez PJ, Wendel GD Jr, Grimpel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. J Infect Dis 1993; 167:148-57.
14. Finelli L, Berman SM, Koumans EH, Levine WC. Congenital syphilis. Bull World Health Organ 1998; 76 Suppl 2:126-8
15. Dermatologie et Vénérologie, J.H Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, JM. Lachapelle, Masson, 3ème édition, 1999.
16. Dermatologie Abrégés connaissance et pratique DERMATOLOGIE Masson2003-collège des enseignants de Dermatologie.
17. J Mal Vasc 2006 ; 31 : 93-97.
18. Soulié-Majidi M, Basse-Guerrino A, Assous M. La syphilis 2000 : première partie : aspects cliniques et thérapeutiques. Feuilles de biologie 2000 ; 41 : 5-12.
19. Soulié-Majidi M, Basse-Guerrino A, Assous M. La syphilis 2000 : deuxième partie : aspects cliniques et thérapeutiques. Feuilles de biologie 2000; 41: 5-18.
20. Suttant M, Liu H, Steiner B, Pillay A, Mickey T, Finelly L, Morsa S, Marko vitz L, St Louis M, Molecular Subtyping of *T. pallidum* in an Arizona county with increasing syphilis morbidity: use of specimen from ulcers and blood. Journal of infectious diseases. 2001; 183: 1601-06.
21. Bulletin épidémiologique hebdomadaire N 35-36/2001, institut de veille sanitaire
22. Pagon B., Peugue-Lafeuille H., Infections sexuellement transmissibles : examens microbiologiques à faire et à ne plus faire. Feuilles de biologie 2011; 303:7-14.
23. Dupin N. Syphilis – Aspects cliniques. BEH 2001; 35-36: 170-2
24. Schmidt BL, Ekijlalipour 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; 35-36: 172-5

25. Egglestone SI, Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Commun Dis Public Health* 2000; 3:158-62.
26. Janier M, Chastang C., Spindler E. et al. A prospective study of the influence of HIV status on the seroconversion of serological tests for syphilis. *Dermatology* 1999; 198:362-9
27. Nandwani R., Evans DTP. Are you sure it's syphilis. A review of false positive serology. *Int. J. STD AIDS* 1995; 6:241-8.
28. Peter C.R., Thompson M.A. Wilson D.L. False positive reactions in the rapid plasma reagin card, fluorescent treponemal antibody absorbed and hemagglutination treponemal syphilis serology tests. *J. Clin. Microbiol*, 1979; 9:369-72.
29. Buchanan A, Haserick J. FTA-Abs test in pregnancy; a probable false positive reaction. *Arch. Dermatol.* 1970; 102:322-5.
30. Erbedling E.J., Vlahov D., Nelson K.E. et al. Syphilis serology in human immunodeficiency virus infection: evidence for false-negative fluorescent treponemal testing. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1397-1400.
31. T. P. C. Schofield, B. A. Oxon, J. M. Talbot, B. A. Oxon, A. D. M. Bryceson, E. H. O. Parry. « Leucopenia and fever in the "Jarisch-Herxheimer" reaction of Louse-borne Relapsing fever » *Lancet* 1968; 291(7533):58-62
32. Velasco JE, Miller AE, Zaias N. Minocycline in the treatment of venereal disease. *JAMA* 1972, 220:1323-1325.
33. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010, 59:1-110.
34. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009, 20:300-309.
35. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008, 21:83-91.

- 36.** Muldoon EG, Walsh A, Crowley B, Mulcahy F. *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sex Transm Dis* 2012, 39:784-786.
- 37.** Van Overtvelt L. et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006 ; 46 : 713–720

SOMMAIRE

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION : LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (IST)	1
I-1-Définition des IST	1
I-2-Description de la syphilis	1
I-3-Les causes de la syphilis	2
II. HISTORIQUE	3
II-1-La syphilis dans l'antiquité	3
II-2-La syphilis au moyen âge	3
II-3-Épidémie syphilitique de la fin du quinzième siècle – syphilis de la renaissance	4
II-4- Les premiers traitements	4
a. Le mercure	4
b. Traitement par les bois sudorifiques : le gaïac	4
c. Arsenic et dérivés	5
IV. EPIDEMIOLOGIE	5
IV-1- Caractéristiques	5
IV-2- Mode de transmission	8
IV-3- Mécanisme d'infection	9
IV-4-La situation épidémiologique	10
a. Dans le monde.....	10
b. dans les pays du grand Maghreb.....	11

VI. CLINIQUE	12
VI-1-La classification clinique	12
VI-1-1-La porte d'entrée	12
VI-1-2-La syphilis primaire	12
a. Le chancre syphilitique	13
b. L'adénopathie satellite	14
VI-1-3-La syphilis secondaire	14
a. La roséole syphilitique	14
b. Les syphilides papuleuses	15
c. Les syphilides palmo-plantaires	16
d. Les syphilides génitales, buccales et péri-anales	16
e. Autres signes cutanés	17
f. Les signes généraux	17
VI-1-4-La syphilis latente	18
VI-1-5-La syphilis tertiaire	19
a. Les gomes	20
b. La syphilis cardiovasculaire ou aortite syphilitique	20
c. La syphilis nerveuse	21
La neurosyphilis asymptomatique	21
La méningite syphilitique aiguë	21
La paralysie générale de la neurosyphilis	21
Le Tabès	22
VI-2-La classification récente ou thérapeutique.....	23
VI-3-La syphilis congénitale	23
VI-3-1-La syphilis congénitales précoce	23
a. Le pemphigus palmo-plantaire	24
b. Les syphilides érythémato-papuleuses	24
c. L'ostéochondrite syphilitique	24
d. Le coryza précoce du nouveau né	25
VI-3-2-La syphilis congénitale tardive	25
a. L'atrophie cuspidienne	25
b. La kératite interstitielle	26
c. La surdité	26
VI-4-Syphilis et VIH.....	26
VII. LE DIAGNOSTIC	27
VII-1-Le diagnostic direct.....	27
VII-1-1-Le microscope � fond noir	27
VII-1-2-L'immuno fluorescence directe	29
VII-1-3-Méthode de coloration par l'imprégnation argentique	29

VII-1-4-Test d'infectivité du lapin	30
VII-1-5-Méthodes moléculaires.....	30
a. A visée diagnostique.....	30
b. A visée épidémiologique	31
VII-2-Le diagnostic indirect	31
VII-2-1-Les réactions à antigène non tréponémique	31
a. VDRL (Venereal Disease Reagent Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin)	31
b. TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test).....	32
VII-2-2-Les réactions à antigène tréponémique	32
a. TPHA (Treponema pallidum Haemagglutination Assay)	32
b. TPPA (Treponema pallidum particle agglutination assay)	33
c. FTA (Fluorescent Treponemal Antibody Test).....	33
d. Test immuno-enzymatique ou ELISA.....	34
e. Test d'immobilisation des tréponèmes (TPI) ou test de Nelson et Mayer	34
f. Test d'immunotransfert (Western Blot).....	35
g. Recherche d'IgM spécifiques anti-tréponémiques	35
VII-3-Stratégie et algorithmes.....	37
VII-4-Profiles sérologiques en fonction des stades de la syphilis	38
VII-4-1-Syphilis primaire	38
VII-4-3-Syphilis latente	39
VII-4-4-Syphilis tertiaire	40
VII-4-5-Syphilis congénitale	40
VII-4-6-Syphilis et VIH.....	41
VII-5-Problèmes d'interprétation.....	41
VIII. LE TRAITEMENT	43
VIII-1-Traitement de la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce).....	44
VIII-2-Traitement de la syphilis tardive (hors neurosyphilis)	45
VIII-3-Traitement de la neurosyphilis.....	45
VIII-4-La syphilis chez la femme enceinte	46
VIII-5-Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques	46
VIII-6-La désensibilisation	47
IX. LA PREVENTION	48
IX-1-Les mesures individuelles	48

IX-1-1-La méthode de protection	48
IX-1-2-Faire des bilans réguliers	49
IX-2-Les mesures collectives.....	49
IX-2-1-Surveillance épidémiologique	49
IX-2-2-Mise à disposition de structures de dépistage.....	50
IX-2-3-Sensibilisation au dépistage.....	50
IX-2-4-Notification des partenaires	50
IX-2-5-Stratégie spécifique de lutte contre la syphilis congénitale	51

ÉTUDE PRATIQUE

I. OBJECTIF.....	53
II. MATERIEL ET METHODES.....	53
II-1- Matériel.....	53
I-1-1-Le prélèvement	53
II-2-Méthodes d'analyse	53
II-2-1-Méthodes manuelles.....	53
a. VDRL	53
b. TPHA	55
II-2-1-Méthode automatisée	56
a. Automate AxSYM.....	56
III. RESULTATS.....	57
III-1-Au niveau du laboratoire de Microbiologie	57
III-2-Au niveau du Centre de Transfusion Sanguine.....	57
IV. DISCUSSION	58
IV. CONCLUSION.....	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Treponema pallidum	6
Figure 2 : Syphilis secondaire : roséole	15
Figure 3 : Syphilis secondaire : sypilides papuleuses du tronc	16
Figure 4 : Syphilis secondaire : sypilides palmo-plantaires	16
Figure 5 : Syphilis secondaire : érosions linguales en « plaques fauchées ».....	17
Figure 6 : Syphilis latente	19
Figure 7 : lésions gommeuses à l'arrière du cou	20
Figure 8 : La syphilis congénitale.....	24
Figure 9 : Nécrose palmo-plantaire chez une enfant de 4 mois d'origine africaine.....	25
Figure 10 : Treponema pallidum vu sous microscope à fond noir	28
Figure 11 : T. pallidum observé par technique d'immuno fluorescence directe	29
Figure 12 : algorithme du sérodiagnostic de la syphilis	38
Figure 13 : les réactifs du VDRL.....	54
Figure 14 Test VDRL effectué	54
Figure 15 : Résultat négatif à gauche. Résultat positif à droite.	55
Figure 16 : Le kit TPHA.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : avantages et inconvénients des différentes techniques de diagnostic de la.....	36
syphilis.....	36
Tableau 2 : Nombre de tests et résultats positifs par mois de l'année 2013.....	57
Tableau 3 : Nombre de tests et résultats positifs par mois de l'année 2014.....	57
Tableau 4 : Nombres et pourcentages des cas positifs par sexe de l'année 2013 et 2014	57
Tableau 5 : Le nombre des cas positifs de l'année 2013	57
Tableau 6 : Le nombre des cas positifs de l'année 2014	58
Tableau 7 : Nombres et pourcentages des cas positifs par sexe de l'année 2013 et 2014	58

