

**INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE
AUTOUR DE CAS
DE SYPHILIS RECENTE ET CONGENITALE,**

La Réunion, 2004-2009

Avril 2010

Coordination de l'étude

Dr Eric D'Ortenzio, médecin épidémiologiste, Cellule de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en région Océan Indien (Cire OI)

Comité scientifique

Mr Lydéric Aubert, épidémiologiste, Cire OI
Dr Anne Bianchi, CNR syphilis, Conseil général 93, laboratoire départemental de Seine Saint-Denis
Mme Alice Bouyssou, épidémiologiste, InVS
Dr Eric D'Ortenzio, médecin épidémiologiste, Cire OI
Dr Anne Gallay, médecin épidémiologiste, InVS
Dr Véronique Goulet, médecin épidémiologiste, InVS
Mme Juliana Ramiandrisoa, interne de santé publique, Cire OI

Rédaction

Mme Juliana Ramiandrisoa, interne de santé publique, Cire OI
Mr Lydéric Aubert, épidémiologiste, Cire OI
Dr Eric D'Ortenzio, médecin épidémiologiste, Cire OI

Relecture

Mr Laurent Filleul, responsable de la Cire OI
Dr Anne Gallay, médecin épidémiologiste, InVS
Dr Véronique Goulet, médecin épidémiologiste, InVS
Mme Alice Bouyssou, épidémiologiste, InVS

Enquêteurs

Mme Juliana Ramiandrisoa, interne de santé publique, Cire OI
Mr Lydéric Aubert, épidémiologiste, Cire OI
Mr Fabian Thouillot, épidémiologiste, Cire OI

Contributions à l'enquête

Agence de santé de l'Océan Indien (ARS OI)

Mr MEURIN, directeur adjoint, ARS OI
Dr POLYCARPE, directeur de la veille et de la sécurité sanitaire, ARS OI
Dr NGUYEN, médecin inspecteur santé publique, ARS OI
Mr RONAT, inspecteur des affaires sanitaires et sociales, ARS OI

Directeurs des établissements hospitaliers et cliniques

Mr CALMON, directeur du Centre Hospitalier Réunion
Mr GRAS, directeur du Centre Hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis
Mr CHOPIN, directeur du Groupe Hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre
Mr KERBIDI, directeur du Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul
Mr NERBARD, directeur du Groupe Hospitalier Est Réunion, Saint-Benoît
Mme RIVIERE, directrice de la clinique Jeanne d'Arc, Le Port
Mme LOYHER, directrice de la clinique Sainte Clotilde, Saint-Denis

Laboratoires d'analyses biologiques et médicales publics et privés

Dr SALY, chef du service du laboratoire du Centre Hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis
Dr JAFFAR BANDJEE, service du laboratoire du Centre Hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis
Dr MICHAULT, chef du service du laboratoire du Groupe Hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre
Dr MARTIGNY, chef du service du laboratoire du Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul
Dr LIGNEREUX, service du laboratoire du Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul
Dr DEFAUW, service du laboratoire du Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul
Dr LEMARINEL, laboratoire du Groupe Hospitalier Est Réunion, Saint-Benoît
Dr FRIDMANN, laboratoire Fridmann, Saint-Paul
Dr MARUEJOULS, laboratoire West biologie, Saint-Paul
Dr SAUVAGE, laboratoire Labosip, Saint-Denis
Dr FITOUSSI, laboratoire Labosip, Saint-Denis
Dr KAMOUN, laboratoire Kamoun, Saint-Pierre
Dr LE BOLZER, laboratoire Kamoun, Saint-Pierre

Dr VERROUGSTRAETE, laboratoire Verrougstraete, Le Port
Dr SIN, laboratoire Verrougstraete, Le Port

Départements d'information médicale (DIM)

Dr BORHER, chef du service du DIM du Centre Hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis
Dr CARTOUX, chef du service du DIM du Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint Paul
Dr SIMONNET, chef du service du DIM du Groupe Hospitalier Est Réunion, Saint-Benoît
Dr ROUANET, chef du service du DIM du Groupe Hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre
Dr CHOMON, chef du service du DIM du groupe Clinifutur (clinique Jeanne d'Arc, clinique Sainte Clotilde)

Chefs de services et praticiens hospitaliers

Centre Hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis

Dr TUAILLON, chef du service de gynécologie-obstétrique
Dr BIRSAN-FRANCES, service de gynécologie obstétrique
Dr SAMPERIZ, chef du service de néonatalogie et réanimation pédiatrique
Dr ALESSANDRI, service de néonatalogie et réanimation pédiatrique
Dr GAUD, responsable du CIDDIST, et chef du service d'immunologie
Dr DELAMBRE, chef du service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire
Dr YVIN, chef du service de médecine interne
Dr MOITON, responsable de la médecine pénitentiaire au CHFG
Dr SERVEAUX, chef du service de neurologie
Dr BOURDE, chef du service des urgences adultes

Groupe hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre

Dr BARAU, chef du service de gynécologie-obstétrique
Dr GABRIELE, service de gynécologie-obstétrique, site de Saint-Louis
Dr ROBILLARD, chef du service de néonatalogie et de Réanimation pédiatrique
Dr POUBEAU, responsable du CIDDIST et service de pneumologie et maladies infectieuses
Dr BECQUART, chef du service de gastro-entérologie
Dr GUISERIX, chef du service de néphrologie
Dr WENDLING, chef du service de médecine générale à St-Joseph
Dr RENOUIL, chef du service de pédiatrie nourrissons
Dr MARAIS, responsable de la médecine pénitentiaire au GHSR
Dr STAICKOWSKY, chef des urgences adultes
Dr MUZEREAU, responsable du service de psychiatrie

Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul

Dr OLLIER, responsable du CIDDST
Dr PATOUREAU, CIDDIST
Dr CHEVALLIER, chef du service de gynécologie-obstétrique
Dr BERTSCH, chef du service de pédiatrie et de néonatalogie
Dr MILON, chef de service de gastro-entérologie et de cardiologie
Dr MORBIDELLI, chef du service des urgences
Dr PENTECOTE, chef du service du court séjour gériatrie
Dr MARTIN, responsable de la maison de la retraite et de la consultation gérontologique
Dr KICHENIN, chef du service de médecine polyvalente

Groupe Hospitalier Est Réunion, Saint-Benoît

Dr BOYA, chef du service de néonatalogie
Dr BEN KHALIFA, service de néonatalogie
Dr BIDEAULT, responsable du Service de gynécologie-obstétrique
Dr THIRAPA THI-APPADU, chef du service de médecine interne

Clinique Jeanne d'Arc, Le Port

Dr HOLZKAMPER, service de néonatalogie
Dr VICQ et Dr BAROCHE, service gynécologie-obstétrique

Clinique Sainte-Clotilde, Saint-Denis

Dr KAH, service de néonatalogie

TABLE DES MATIERES

Glossaire.....	5
Résumé.....	6
1. INTRODUCTION.....	9
2. ALERTE.....	9
3. OBJECTIFS.....	10
4. POPULATION ET METHODE.....	10
4.1. Etude sur la syphilis récente dans la région Ouest de la Réunion.....	10
4.1.1. Schéma d'étude.....	10
4.1.2. Définition des cas.....	10
4.1.3. Sources de données et modalité de recueil.....	11
4.1.4. Critères d'exclusion.....	12
4.2. Etude sur la syphilis congénitale à la Réunion.....	12
4.2.1. Schéma d'étude.....	12
4.2.2. Définitions de cas.....	12
4.2.3. Mode d'identification des cas et critères d'inclusion.....	13
4.2.4. Mode de recueil et saisie des données.....	14
5. RESULTATS.....	15
5.1. Etude sur la syphilis récente dans la région ouest Réunion.....	15
5.1.1. Aspects socio-démographiques.....	16
5.1.2. Aspects cliniques.....	16
5.2. Etude sur la syphilis congénitale à la Réunion.....	19
5.2.1. Informations cliniques.....	20
5.2.2. Données biologiques.....	21
5.2.3. Traitement de l'enfant.....	22
5.2.4. Données socio-démographiques des mères.....	22
5.2.5. Aspects clinico-biologiques des mères.....	22
5.2.6. Traitement de la mère.....	23
6. DISCUSSION.....	25
7. RECOMMANDATIONS.....	31
7.1. Rappel des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2007.....	31
7.2. Recommandations proposées.....	32
8. CONCLUSION.....	33
Remerciements.....	34
Références bibliographiques.....	35

Glossaire

AP : Ante Partum

CDC : Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, USA

CIRE OI : Cellule de l'InVS en Région – Océan Indien

CIDDIST : Centre d'Information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles

CHGM : Centre Hospitalier Gabriel Martin

CHR : Centre Hospitalier Régional

DIM : Département d'Information Médicale

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

FTA - abs : Fluorescent Treponema Antibody

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PMI : Protection Maternelle Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

PP : Post Partum

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'Aménorrhée

RPR : Rapid Plasma Reagin

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé

INTRODUCTION

A la Réunion, en octobre 2009, le Centre d'Information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles de Saint-Paul signalait une augmentation de cas de syphilis dans une population séronégative pour le VIH, incluant des femmes enceintes. Une récente étude dans la région Nord et Sud de la Réunion avait montré que la population touchée par la syphilis était majoritairement masculine infectée par le VIH, essentiellement des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ou des hommes bisexuels.

OBJECTIFS ET METHODE

Les objectifs de l'enquête étaient de confirmer la recrudescence de la syphilis dans la région Ouest de la Réunion et de documenter la situation de la syphilis congénitale sur l'ensemble de l'île. Ainsi, deux enquêtes rétrospectives sur la période 2004 à 2009 ont été menées :

- une enquête sur la syphilis récente, au Centre Hospitalier de Saint-Paul, où tous les dossiers médicaux des patients avec une sérologie VDRL et TPHA positive ont été investigués et classés selon les critères de définition de syphilis récente de l'Institut de Veille Sanitaire.
- une enquête sur la syphilis congénitale dans toute l'île, dans tous les établissements de soins de la Réunion où tout enfant de moins de 2 ans avec une sérologie TPHA et VDRL positive à la naissance ou codés en syphilis congénitale sur le PMSI (A50.0 à A50.9) ont été investigués et classés selon les critères de définition des Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, USA.

RESULTATS

SYPHILIS RÉCENTE DANS LA REGION OUEST

Parmi les 31 patients investigués, huit ont été classés en syphilis récente probable. L'âge médian était de 25 ans avec une parité hommes-femmes. Six cas étaient symptomatiques au moment de la consultation. Tous les cas étaient séronégatifs pour le VIH. Parmi les quatre femmes, deux étaient enceintes et ont présenté une syphilis en 2009, ayant entraîné un mort fœtale pour l'une d'elle. Deux cas étaient des hommes incarcérés. Une notion de prostitution masculine a été retrouvée pour un cas.

SYPHILIS CONGENITALE DANS L'ILE

Dix-huit dossiers d'enfants ont été investigués. Sept cas ont été classés en syphilis congénitale probable, tous en 2008 et 2009. Le sexe ratio H/F de ces nourrissons était de 0,75. Une prématurité (n=5), une grande prématurité (n=2) ou une insuffisance pondérale à

la naissance (n=4) ont été documentées. Trois nourrissons étaient symptomatiques, six ont été traités et la survie à 3 mois était égale à 100%. L'âge médian des mères était de 22 ans, six étaient originaires de la Réunion et habitaient majoritairement dans le Nord de l'île. Une notion de contexte social difficile (n=2), d'éthylisme durant la grossesse (n=2), d'antécédent d'herpès génital (n=3) et de sérologie positive pour la syphilis chez le compagnon (n=2) ont été retrouvés. La 1^{ère} sérologie syphilis effectuée était tardive, à 23 SA en moyenne. Une mère n'a pas eu de suivi prénatal durant sa grossesse. Une seule séroconversion durant la grossesse a été observée. Deux mères ont été symptomatiques. Toutes étaient séronégatives pour le VIH. Toutes ont été traitées lors de la découverte de leur syphilis mais pour trois mères le diagnostic et le traitement a été effectué en post-partum.

DISCUSSION

Les résultats de ces enquêtes confirment la recrudescence de la syphilis dans une population différente de celle connue jusqu'à présent. La présence significative de femmes en âge de procréer, plus particulièrement de femmes enceintes, l'âge jeune des cas et le statut VIH négatif sont autant d'arguments en faveur d'une extension de la syphilis dans la population générale en 2009. L'étude montre également l'émergence de la syphilis congénitale à la Réunion depuis 2008. Les facteurs favorisant de la survenue de la syphilis congénitale retrouvés dans cette étude chez la mère étaient un titrage du VDRL élevé, le stade inconnu de la maladie lors du diagnostic, un dépistage sérologique tardif et des lacunes dans le suivi prénatal. La gravité potentielle de la syphilis congénitale impose d'améliorer la prise en charge des parturientes pour cette maladie curable. Les facteurs socio-économiques communs retrouvés chez ces femmes constituent des pistes pour déterminer les parturientes les plus à risque.

RECOMMANDATIONS

Cette nouvelle étude montre une recrudescence de la syphilis dans la population générale réunionnaise avec notamment l'apparition de cas de syphilis congénitale depuis 2008. Il devient primordial de pérenniser une action de prévention ciblée vers les populations les plus à risque. Une sensibilisation et une formation des professionnels de santé sur le dépistage, le diagnostic et le traitement de la syphilis s'avèrent également nécessaires. Un dépistage répété de la syphilis devrait être proposé tout au long de la grossesse chez les parturientes jugées à risque. Une meilleure coordination des services et un partage d'information optimisé lors du suivi prénatal doivent être envisagés. Enfin, l'extension de la surveillance de la syphilis dans toute l'île serait utile pour suivre l'évolution de l'épidémie et évaluer l'impact des mesures sanitaires.

**INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE
AUTOUR DE CAS
DE SYPHILIS RECENTE ET CONGENITALE,**

La Réunion, 2004-2009

1. INTRODUCTION

La syphilis n'est plus une maladie à déclaration obligatoire en France depuis juillet 2000 (ordonnance 2000-548 du 15 juin 2000). A la fin de cette même année 2000, une épidémie de syphilis était observée en France hexagonale dans plusieurs dispensaires antivénéériens (1;2). Cette réémergence de la syphilis touchait principalement des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), le plus souvent infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Des épidémies partageant les mêmes caractéristiques épidémiologiques ont alors été décrites dans la plupart des grandes villes européennes et nord-américaines (3). Elles sont survenues dans un contexte général de relâchement des mesures de prévention des infections sexuellement transmissibles chez les HSH. Les départements ultra-marins n'ont pas été épargnés par la syphilis avec une épidémie déclarée en Guadeloupe en 2001 (4) et une recrudescence des cas de syphilis en Martinique depuis 2004 (5).

A la Réunion, en 2008, suite à un signalement de plusieurs cas de syphilis récente, une étude rétrospective a été menée par la Cellule de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en région Océan Indien (Cire OI) dans les deux sites nord et sud du Centre Hospitalier Régional (CHR) de la Réunion, afin d'évaluer la situation épidémiologique réunionnaise. Cette étude a confirmé une recrudescence des cas, amorcée en 2006 (6). La population touchée s'est avérée être identique à celle retrouvée lors de la réémergence de la syphilis en métropole et des grandes villes des pays industrialisés au début des années 2000. Il s'agissait majoritairement d'HSH, avec une forte proportion de personnes infectées par le VIH, et avec comme particularité à la Réunion, une sous-population composée d'hommes marginalisés du fait d'une incarcération ou d'une précarité sociale (6).

2. ALERTE

En octobre 2009, le Centre d'Information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (Ciddist) de Saint-Paul, située dans la région Ouest de l'île, a signalé à l'InVS plusieurs cas de syphilis chez des femmes enceintes avec des suspicions de syphilis congénitale dont une mort fœtale. Des cas de syphilis récente, chez une population hétérosexuelle séronégative pour le VIH, ont également été signalés par ce Ciddist. D'autre part, deux cas de syphilis congénitale ont été rapportés par le service de néonatalogie du CHR de Saint-Denis. Suite à ces signalements, les services de pédiatrie et de néonatalogie de l'île ont confirmés à la Cire OI, l'existence de plusieurs cas récents de syphilis congénitale chez des nouveaux nés, en 2008 et 2009.

3. OBJECTIFS

Les investigations épidémiologiques réalisées par la Cire OI avaient pour objectifs de valider le signal, de confirmer l'extension de la syphilis dans une population hétérosexuelle et chez des nouveau-nés jusqu'ici peu concernée par la maladie et de proposer des recommandations pour la prévention de la maladie tout particulièrement chez les femmes enceintes et leurs enfants. Pour cela, le travail a été mené sur deux volets :

- une étude sur les cas de syphilis récente dans la région Ouest de la Réunion,
- une étude sur les cas de syphilis congénitale sur l'ensemble de la Réunion.

4. POPULATION ET METHODE

4.1. Etude sur la syphilis récente dans la région Ouest de la Réunion

4.1.1. Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive sur la période du 1^{er} janvier 2004 au 30 novembre 2009 effectuée au Centre Hospitalier Gabriel Martin de Saint-Paul. Le recrutement des cas a été réalisé à partir de la base de données du laboratoire de l'hôpital. Cette étude réalisée dans l'Ouest de la Réunion était un complément d'une autre étude réalisée en 2008 dans le Nord et le Sud de l'île sur la période 2004-2008.

4.1.2. Définition des cas

Les définitions de cas de la syphilis récente retenues étaient celles proposées par l'InVS. Elles restent très proches des définitions des Centers for Diseases Control and Prevention d'Atlanta, USA (CDC). Ainsi, un cas est défini comme un patient pour lequel un diagnostic de syphilis récente, incluant la syphilis primaire, secondaire ou latente précoce, a été réalisé pendant la période d'étude.

➤ **Syphilis primaire**

- **Cas probable** = une ou plusieurs ulcérations de type syphilitique (chancre) ET un test sérologique positif (VDRL ou RPR ; FTA-abs ou TPHA).
- **Cas certain** = une ou plusieurs ulcérations de type syphilitique (chancre) ET mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par Immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

➤ **Syphilis secondaire**

- **Cas probable** = présence de lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies (le chancre peut être présent) ET une sérologie non tréponémique (VDRL ou RPR) ayant un titre ≥ 4
- **Cas certain** = présence de lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies (le chancre peut être présent) ET mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

➤ **Syphilis latente précoce**

La syphilis latente se caractérise par un stade clinique silencieux. Elle est dite précoce quand des critères, éléments d'anamnèse, permettent de supposer une infection acquise dans les 12 derniers mois :

- séroconversion documentée ou augmentation de 4 fois ou plus du titre d'un test non tréponémique dans les 12 derniers mois.
- signes cliniques compatibles avec une syphilis primaire ou secondaire dans les 12 derniers mois.
- partenaire sexuel avec une syphilis primaire ou secondaire probable ou certaine ou une syphilis latente précoce probable (documentée indépendamment comme ayant une durée inférieure à un an).
- des sérologies positives tréponémiques et non tréponémiques chez une personne dont la seule exposition sexuelle possible a eu lieu dans les 12 derniers mois.

4.1.3. Sources de données et modalité de recueil

Les cas ont été identifiés à partir de la base de données du laboratoire de l'hôpital du CHGM et les dossiers médicaux des patients ayant une sérologie VDRL et TPHA positive ont été consultés. La consultation des dossiers médicaux a été faite dans le service par une interne de santé publique et un épidémiologiste de la Cire OI après information et accord préalable du chef de service et du directeur de l'établissement. Le recueil des données cliniques, biologiques, sociodémographiques et comportementales à partir du dossier médical était anonyme et a été réalisé à l'aide d'une fiche de recueil d'information et saisis grâce au logiciel Epidata ® v 3.1. L'étude ne permettait pas de recueillir les données comportementales de façon exhaustive, seules celles notifiées dans les dossiers ont été recueillies, sans nouvel interrogatoire de la personne.

Les données suivantes ont été recueillies :

- caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, lieu de naissance, lieu et type de résidence, activité professionnelle),
- présentation clinique lors de la prescription d'examens bactériologiques,
- résultats des examens bactériologiques,
- antécédent de tréponématose endémique et d'infections sexuellement transmissibles,
- données comportementales disponibles dans le dossier : orientation sexuelle, utilisation du préservatif, nombre de partenaires, prostitution, toxicomanie intraveineuse.

4.1.4. Critères d'exclusion

Les enfants de moins de 2 ans ayant une sérologie syphilis TPHA et VDRL positive n'ont pas été inclus dans ce volet de l'étude car inclus dans le volet sur la syphilis congénitale.

4.2. Etude sur la syphilis congénitale à la Réunion

4.2.1. Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive réalisée dans l'ensemble des établissements hospitaliers publics et privés de l'île comprenant un service de néonatalogie et de maternité. L'ensemble de ces centres (n=6) ont participé à l'étude. La période d'étude était identique celle sur la syphilis récente dans la région Ouest, du 1er janvier 2004 au 30 novembre 2009.

4.2.2. Définitions de cas

La définition de cas retenue est celle des CDC d'Atlanta, USA, de 2008, distinguant les cas confirmés et les cas probables (7). Le choix de se limiter à l'investigation des enfants âgés de moins de 2 ans a été retenu, choix également retenu par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) et le Health Protection Agency (HPA).

➤ Cas confirmé

Tout enfant âgé de moins de 2 ans pour lequel une preuve biologique de la présence de *Treponema pallidum* dans les prélèvements des lésions cutané-muqueuses, du placenta, ou du cordon ombilical chez un bébé en vie ou en post mortem a été mise en évidence, par examen direct au microscope sur fond noir, par immunofluorescence des anticorps

tréponémiques (Direct Fluorescent Antibody-*Treponema pallidum* ou DFA-TP) ou par Polymerase Chain Reaction (PCR).

➤ **Cas probable**

Tout enfant de moins de 2 ans dont la mère chez qui une syphilis avait été suspectée ou confirmée n'a pas été traitée ou a été traitée de manière inadéquate (traitement autre que la benzathine pénicilline, administré moins de 30 jours avant l'accouchement) pour la syphilis au moment de l'accouchement

OU

Un enfant présentant un test tréponémique positif (TPHA, FTA, ELISA, Western blot) et au moins un des signes suivants :

- présence d'au moins un des signes cliniques évocateurs de la syphilis : hépatosplénomégalie, rash cutané, condyloma lata, rhinite persistante, ictère (après avoir éliminé une atteinte virale hépatique), pseudoparalyse, anémie, œdème (due à un syndrome néphrotique ou à une malnutrition),
- présence de signes radiologiques évoquant la syphilis congénitale au niveau des os longs,
- un test VDRL positif sur un prélèvement du LCR,
- une protéinorachie ou une cellulorachie élevée (après avoir éliminé toute autre cause pouvant être à l'origine de ces anomalies biologiques),
- une positivité du test FTA abs, du 19S IgM ou d'IgM ELISA.

4.2.3. Mode d'identification des cas et critères d'inclusion

Les cas ont été recensés à partir des données biologiques et des données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) des établissements hospitaliers publics et privés inclus dans l'étude.

➤ **Critères d'inclusion biologiques**

Les critères biologiques d'inclusion retenus étaient, chez tout enfant âgé de moins de 2 ans avec :

- une mise en évidence de *Treponema pallidum* à l'examen direct au microscope à fond noir ou en immunofluorescence

OU

- un test tréponémique (TPHA, FTA ou Elisa) positif ET un test non tréponémique (VDRL) positif, les deux datés du même jour

Pour tout cas identifié, une recherche d'information a été réalisée à partir des dossiers médicaux.

➤ **Critères d'inclusion du PMSI**

Les données biologiques ont été croisées avec celles du PMSI. Ainsi, tout enfant âgé de moins de 2 ans ayant eu un diagnostic principal ou associé de syphilis congénitale (code A 50.0 à A 50.9 de la classification internationale des maladies 10) a également l'objet d'une investigation à partir de son dossier médical si le cas n'avait pas été retrouvé au niveau des laboratoires des centres de l'étude. Ces données ont été transmises à la Cire OI par les Départements d'Information Médicale des établissements (DIM) hospitaliers et privés inclus dans l'étude.

4.2.4. Mode de recueil et saisie des données

Les enfants âgés de moins de 2 ans répondant aux critères d'inclusion et leurs mères ont fait l'objet d'une investigation de leurs dossiers médicaux auprès du DIM de l'établissement, des services concernés ou des archives.

Le recueil des données cliniques et biologiques pour l'enfant, ainsi que les données cliniques, biologiques, sociodémographiques et comportementales disponibles dans le dossier pour la mère a été réalisé à l'aide d'une fiche de recueil d'informations réalisé à l'aide du logiciel Epidata ® v 3.1. Le recueil des données a été effectué de façon anonyme par une interne de santé publique et un épidémiologiste de la Cire OI après information et accord préalable du chef de service ou du directeur de l'établissement.

Les principaux items recueillis chez l'enfant étaient :

- l'âge au diagnostic
- la biométrie et le terme à la naissance,
- les antécédents de résidence en zone de tréponématose endémique,
- la symptomatologie clinique et radiologique lors de l'hospitalisation,
- les résultats des examens biologiques pour la syphilis et le VIH,
- le stade de syphilis diagnostiqué par le clinicien,
- le traitement administré.

Chez la mère, le recueil a concerné :

- les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, lieu de naissance, lieu et type de résidence, activité professionnelle),
- le nombre de grossesses antérieures et la parité,

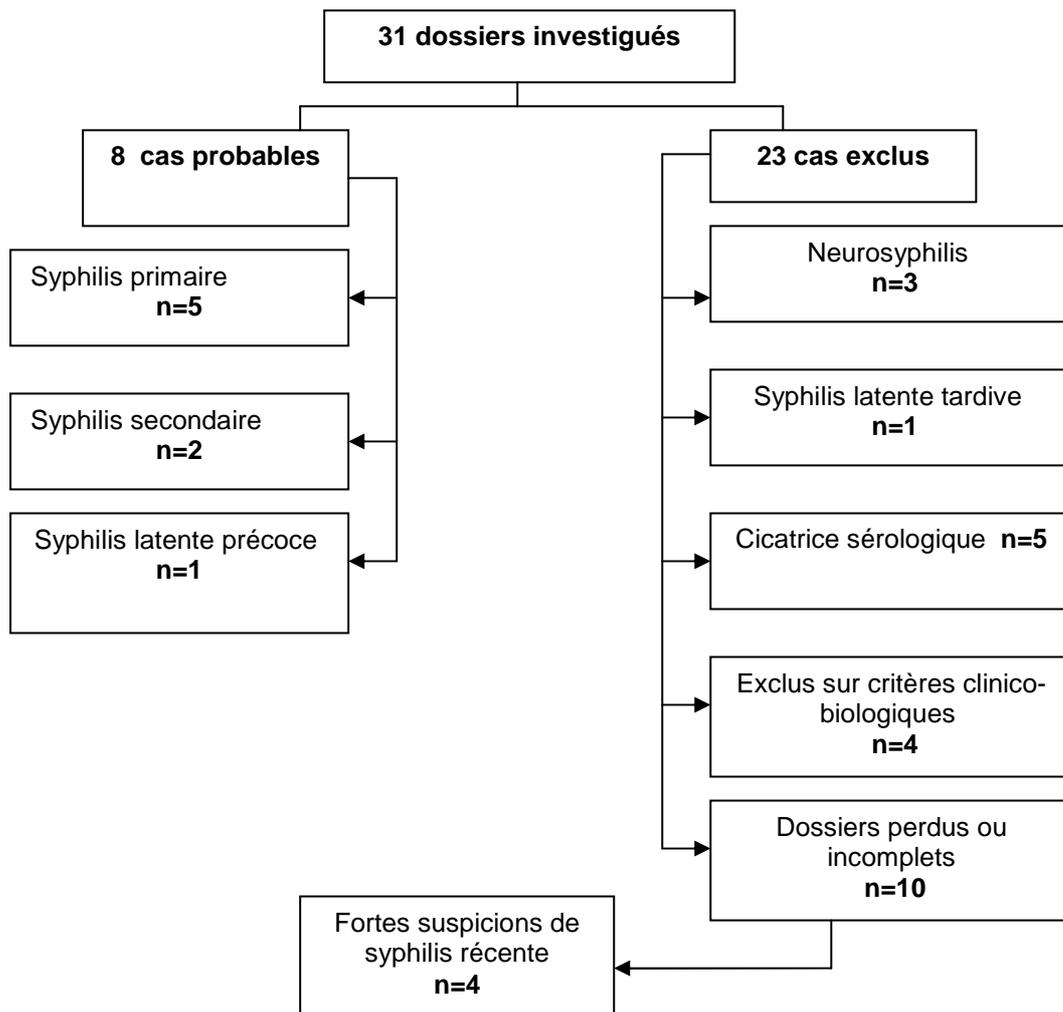
- les antécédents de tréponématose endémique ou de résidence en zone endémique durant l'enfance,
- les résultats des examens biologiques avant et durant la grossesse,
- les antécédents d'infections sexuellement transmissibles,
- la symptomatologie d'une syphilis actuelle et ancienne éventuelle,
- les données comportementales : orientation sexuelle, utilisation du préservatif, nombre de partenaires, prostitution, toxicomanie intraveineuse,
- la prise en charge durant la grossesse : nombre de sérologies effectuées, délai de la première sérologie par rapport au début de grossesse,
- date de diagnostic
- le stade de syphilis diagnostiqué posé par le clinicien,
- le traitement administré,
- les IST diagnostiquées autre que la syphilis,

5. RESULTATS

5.1. Etude sur la syphilis récente dans la région ouest Réunion

Parmi les trente et un patients qui répondaient aux critères d'inclusion, huit ont été classés en syphilis récente probable, dont 5 cas de syphilis primaire, 2 cas de syphilis secondaire et 1 cas de syphilis latente précoce (figure 1). Parmi les exclus, quatre cas dont trois femmes enceintes, ont été traités pour une forte suspicion de syphilis récente du fait d'une notion de contamination récente de leurs compagnons ou du fait d'une découverte d'une sérologie positive avec des signes cliniques évocateurs de syphilis chez le fœtus. Néanmoins, ces cas n'ont pas pu être classés par absence d'éléments documentés de séroconversion ou de contamination du partenaire.

Figure 1 : Classement des cas de syphilis récente dans la région Ouest de la Réunion, 2004-2009



Parmi les huit cas probables, un cas a été diagnostiqué en 2005, deux cas en 2007, deux en 2008 et trois en 2009.

5.1.1. Aspects socio-démographiques

L'âge des patients variait de 16 à 42 ans, avec une médiane à 25 ans. Le sexe ratio H/F était de 1. Sur les 8 cas probables, cinq étaient nés à la Réunion, le lieu de naissance n'a pas été retrouvé pour les trois autres. Une patiente était internée en psychiatrie et le plus jeune vivait en famille d'accueil. Tous les patients résidaient dans l'Ouest de la Réunion.

5.1.2. Aspects cliniques

– Motif de consultation

Pour cinq cas, la sérologie a été prescrite devant la présence de signes cliniques évocateurs d'une IST. Deux autres étaient des femmes enceintes pour lesquelles la sérologie a été

réalisée dans le cadre d'un dépistage prénatal pour l'une et dans le cadre d'un bilan de mort foetale *in utero* pour l'autre. Les données étaient manquantes pour un cas.

– **Symptomatologie clinique et biologique**

Les cinq cas atteints de syphilis primaire ont tous présenté un chancre de localisation génitale avec une adénopathie au moment de la consultation ou dans le mois précédant. Un des cas atteint de syphilis secondaire présentait des adénopathies et une sérologie non tréponémique (VDRL) élevée.

Deux femmes étaient enceintes : une était asymptomatique mais avait eu une séroconversion durant la grossesse ; la seconde a eu une complication avec mort foetale *in utero* à 33 semaines d'aménorrhée (SA). Cette dernière présentait des syphilides palmo-plantaires caractéristiques d'une syphilis secondaire. Elle avait également présenté des lésions de syphilis primaire (chancre vulvaire) deux mois avant l'apparition des syphilides, alors que son compagnon était en phase secondaire de la maladie. A l'examen post-mortem, le fœtus présentait des signes évocateurs de syphilis congénitale (anasarque, périostite du tibia droit objectivée lors de la radiographie *post mortem* ainsi qu'une sérologie VDRL/TPHA positive). La présence concomitante chez ce fœtus d'une infection bactérienne à *Enterococcus faecalis* a été considérée comme un facteur péjoratif de son évolution fatale.

A l'exception d'un cas pour lequel l'information n'était disponible, toutes les autres personnes étaient séronégatives pour le VIH. Trois séroconversions syphilitique ont été documentées, dont deux concernaient les femmes enceintes. Quatre cas ont bénéficié d'une recherche d'IgM anti-*pallidum* dont deux étaient positifs. Le tableau ci-dessous récapitule les données clinico-biologiques des cas de syphilis récente dans l'Ouest (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des personnes atteintes de syphilis récente, la Réunion 2004-2009

Patient	Année de diagnostic	Age	Sexe	Présentation clinique	Biologie	Séro-conversion	Autres informations
1	2005	16	M	Chancre génital, adénopathie	TPHA / VDRL+ ; VIH- ; IgM anti-Pallidum+	oui	Notion de prostitution
2	2007	26	F	Chancre génital, adénopathie	TPHA / VDRL+ ; VIH-		
3	2007	24	M	Chancre génital, adénopathie	TPHA / VDRL+ ; VIH-		
4	2008	42	M	Chancre génital, adénopathie	TPHA / VDRL+ ; VIH-		Notion de relations extraconjugales
5	2008	42	F	Chancre génital, adénopathie	TPHA / VDRL+ ; VIH-		
6	2009	24	M	Adénopathies	TPHA / VDRL+ ; IgM+ ; VIH inconnu		
7	2009	28	F	Syphilides palmo-plantaires	TPHA / VDRL+ ; VIH-	oui	Femme enceinte. Mort fœtale à 33 SA due à syphilis congénitale (anasarque, signes osseux)
8	2009	22	F	Asymptomatique	TPHA / VDRL+ ; VIH-	oui	Femme enceinte, traitée précocement

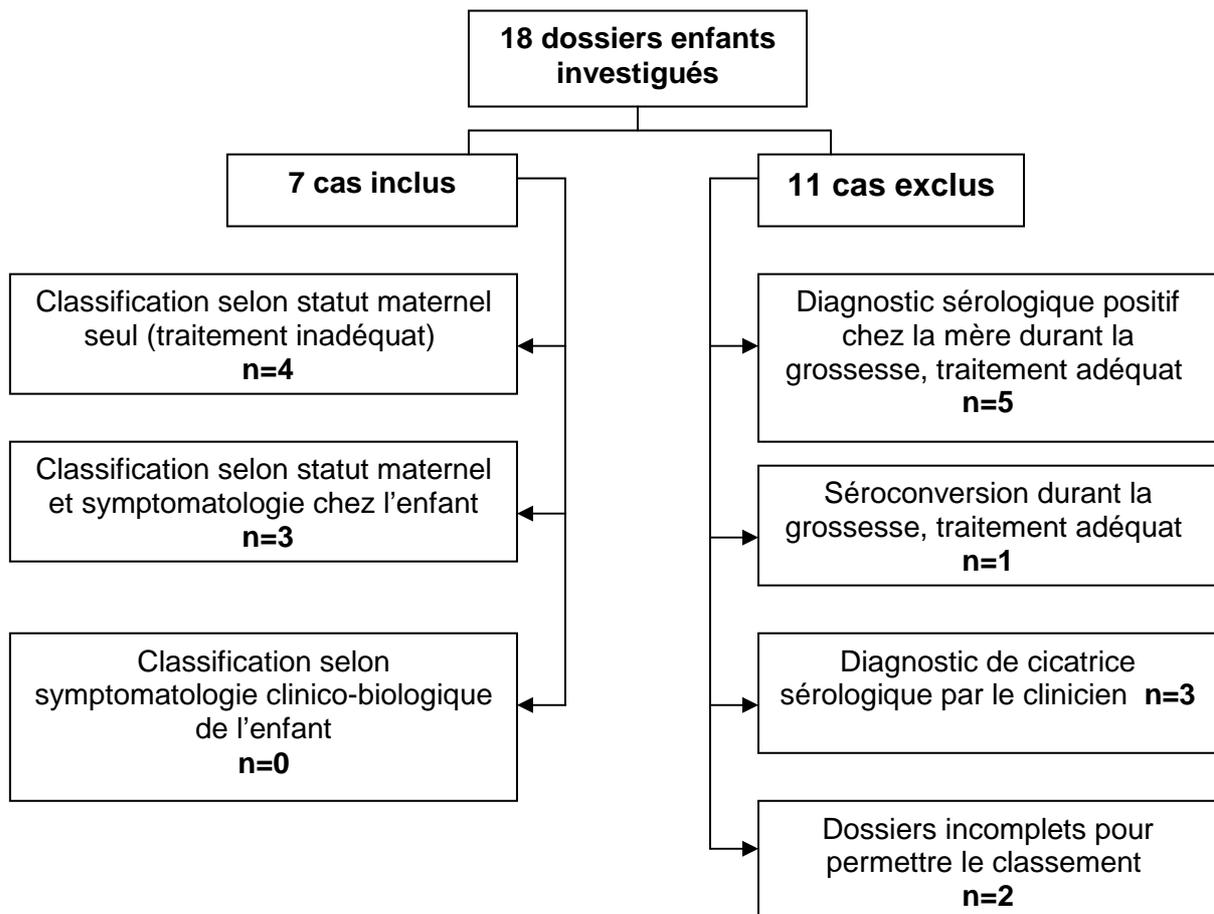
– **Conduites à risque**

A l'exception d'une notion de prostitution masculine pour une personne, les données concernant les pratiques ou l'orientation sexuelle n'ont pas été retrouvées dans les dossiers. La contamination du partenaire d'une des femmes enceintes était documentée dans le dossier et des partenaires multiples ont été déclarées pour un autre des cas. A noter que deux cas notifiés lors de cette enquête avaient déjà été recensés par l'étude de 2008 et concernaient des dossiers du centre pénitentiaire du Port.

5.2. Etude sur la syphilis congénitale à la Réunion

Les investigations ont permis de recenser 18 dossiers médicaux d'enfants et de leurs mères, soit un total de 36 dossiers. Après analyse, 7 cas parmi les dossiers des enfants ont été considérés comme syphilis congénitale probable et 11 ont été exclus. Pour quatre cas classés comme syphilis congénitale probable, le classement a été effectué uniquement par rapport au statut maternel déterminé sur la notion d'un traitement de la syphilis (traitement inférieur à 30 jours avant l'accouchement). Pour 3 cas, ce classement a été proposé du fait de l'existence d'une sérologie tréponémique positive et de signes cliniques évocateurs chez le bébé ainsi que d'un retard de prise en charge chez la mère. Ces sept cas ont été diagnostiqués par les cliniciens en 2008 (n=3) et 2009 (n=4). Aucun cas n'a été retrouvé en 2004, 2005, 2006 et 2007. Les requêtes demandées auprès des DIM des établissements hospitaliers et publics ont pu retrouver cinq cas ayant été codés comme syphilis congénitale, tous avaient déjà été inclus selon les critères biologiques.

Figure 2 : Classement des cas probables de syphilis congénitale, la Réunion, 2004-2009



5.2.1. Informations cliniques

Tous les enfants ont été hospitalisés à leur naissance, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 24,2 jours (min =12 j ; max =61 j). Le sexe-ratio H/F était de 0,75. Cinq enfants sont nés prématurément avant 37 SA, dont 2 en grande prématurité (31 et 32 SA). A la naissance, quatre enfants avaient une insuffisance pondérale par rapport à leur terme (Tableau 2). Le diagnostic de syphilis congénitale a été posé formellement par les cliniciens dans 4 cas. Pour les 3 autres cas, le diagnostic posé était celui d'une syphilis fortement suspecte.

Tableau 2 : Caractéristiques biométriques des enfants atteints de syphilis congénitale, la Réunion, 2004-2009

Enfant	Sexe	Terme (SA)	Poids à la naissance (grammes)
1	F	31	1350
2	M	32	2110
3	F	33	1680
4	F	34	2380
5	M	34	2500
7	F	38	2380
6	M	38	2560

Des signes cliniques évocateurs de la syphilis ont été retrouvés chez 3 enfants sur les 7 (Tableau 3). Ces enfants étaient les plus prématurés. Parmi les signes évocateurs, il a été rapporté les signes suivants :

- lésions cutané-muqueuses retrouvées chez les deux grands prématurés (GP) : un purpura pétéchial ecchymotique abdominal (n=1) et un œdème cutané avec une peau fine et luisante (n=1),
- troubles neurologiques dont un cas de pseudoparalysie de Parrot chez un GP et un cas d'hypotonie globale également chez un enfant né prématurément à 33 SA et 5 jours. A noter que ce dernier présentait aussi un syndrome d'alcoolisation fœtale aigue,
- Atteintes osseuses retrouvées chez les 2 GP, de diagnostic radiologique : bandes claires métaphysaires au niveau des os longs et des membres supérieurs ainsi que quelques lacunes métaphysaires signant probablement une ostéochondrite chez le plus prématuré.

Ces lésions ont évolué de manière favorable après traitement. Des bandes claires métaphysaires isolées ont été retrouvées également chez le deuxième GP,

- hépatosplénomégalie chez les deux GP dont des calcifications péri-spléniques retrouvées chez le plus prématuré,
- syndrome œdémateux retrouvé chez un GP, se manifestant par une ascite et hydrocèle foétales avec une hypoprotidémie marquée à J1,
- anémie retrouvée chez les deux GP.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des enfants atteints de syphilis congénitale, la Réunion, 2004-2009

Symptômes	Enfant 1 (né à 31SA)	Enfant 2 (né à 32SA)	Enfant 3 (né à 33SA)
Lésions cutanéomuqueuses	+	+	
Atteintes neurologiques	-	+	+
Atteintes osseuses	+	+	
Hépatosplénomégalie	+	+	
Syndrome œdémateux	-	+	
Anomalies biologiques	Hyperbilirubinémie, anémie	Anémie, Thrombopénie, cholestase majeure	
Autres	Vascularite thalamostriée cérébrale, RCIU et signes cliniques dus à la prématurité	Signes cliniques dus à la prématurité (persistance du canal artériel, maladie des membranes hyalines), malformation de l'appareil génital	SAF

5.2.2. Données biologiques

Une sérologie syphilis a été prescrite chez tous les nouveau-nés au minimum dans la semaine suivant leur naissance, excepté un enfant pour lequel la sérologie a été prescrite à deux semaines de vie. La mère de ce cas n'avait pas été dépistée durant la grossesse et le diagnostic a été posé en post-partum par les cliniciens. La sérologie VDRL - TPHA s'est avérée positive pour l'ensemble des cas.

Une recherche d'IgM anti-*pallidum* a été faite dans tous les cas, entre J0 et J14 de vie. Deux cas se sont révélés positifs, notamment chez un grand prématuré qui présentait des signes cliniques évocateurs de la syphilis, le deuxième cas positif était asymptomatique.

5.2.3. Traitement de l'enfant

L'antibiothérapie administrée pour le traitement des enfants était la pénicilline G par voie parentérale dans tous les cas. La durée du traitement variait de 10 j (n=5) à 15 j (n=2) avec une posologie variant de 50 000 UI/kg à 170 000 UI/kg.

Tous les nouveau-nés ont reçu un traitement curatif, sauf un cas pour lequel le clinicien a effectué une surveillance puisque la mère avait été considérée comme traitée de manière adéquate et que le nourrisson était asymptomatique.

5.2.4. Données socio-démographiques des mères

L'âge des mères variait de 16 à 37 ans, l'âge médian était de 22 ans. Concernant le statut marital, une seule des mères était mariée au moment de l'enquête. Les autres étaient en concubinage ou s'étaient déclarées célibataires bien que la notion de compagnon régulier était toujours retrouvée. Concernant l'activité professionnelle, la majorité n'avait pas d'emploi (étudiant, mère au foyer, sans emploi). Pour deux d'entre elles, aucune donnée n'a été retrouvée. Aucune ne vivait en foyer ou en institution mais une notion de contexte social difficile était retrouvée chez deux d'entre elles, notamment chez la plus jeune (difficulté familiale nécessitant un suivi par un éducateur, notion d'agression sexuelle dans les antécédents). Toutes étaient originaires de la Réunion sauf une mère née et ayant vécu à Madagascar jusqu'à l'âge de 31 ans. Trois habitaient dans l'Est de l'île (Saint Benoît et Bras-Panon), trois dans le Nord (La Possession, le Port et Saint-Denis) et une dans le Sud.

5.2.5. Aspects clinico-biologiques des mères

– Antécédents

La gestité variait de 1 à 7 (médiane = 2,5). Quatre femmes étaient primipares bien qu'il ne s'agissait pas de la première grossesse pour 3 d'entre elles. Une infection herpétique génitale était retrouvée dans les antécédents de 3 femmes. Aucune notion de syphilis antérieure n'a été retrouvée lors de la consultation des dossiers.

– Prise en charge prénatale

Sur les 7 mères d'enfants atteints de syphilis congénitale, une seule n'a pas bénéficié d'une prise en charge prénatale à la Réunion. Cette dernière, d'origine malgache et installée à la Réunion depuis plusieurs années, a toujours accouché à domicile pour ses grossesses antérieures. Quatre mères sur les 7 ont été initialement suivies par des professionnels de

santé non hospitaliers : Protection Maternelle et Infantile (PMI), clinique ou un médecin de ville. Chez une mère suivie initialement en clinique, l'information sur le traitement administré lors de la découverte n'a pas été retrouvée, d'où un traitement tardif. Une notion de suivi irrégulier de la grossesse a été retrouvée dans deux autres dossiers, sans détail sur la cause de cette irrégularité.

– **Symptomatologie**

Parmi les 7 patientes, seules deux mères ont présenté des symptômes lors de leur grossesse. Une femme a présenté des éruptions cutanées palmo-plantaires vers la quatorzième semaine de grossesse et une autre des lésions vulvaires et cervicales érosives et des vésicules de la lèvre inférieure à 35 SA. Ces lésions vulvaires ont été d'abord traitées comme herpès génital d'autant plus que la sérologie herpétique était en faveur de ce diagnostic. Une sérologie syphilis post partum était positive chez cette mère.

– **Biologie**

Pour 5 femmes, le dépistage de la syphilis a été réalisé durant la grossesse. La sérologie VDRL-TPHA a été faite en moyenne à 23 SA (médiane=30SA), allant de 5SA à 33SA. Un cas de séroconversion a été documenté, il s'agit d'une mère suivie initialement dans une PMI et qui accouchera par la suite dans une clinique. La sérologie avait été demandée suite à la découverte d'une séropositivité chez son bébé né prématurément. Il n'a pas été retrouvé de notion de dépistage pour une mère et un cas n'a jamais été suivi. La recherche d'IgM anti-*pallidum* était positive chez 4 mères. Excepté pour une mère dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'a pas été retrouvé, toutes les mères étaient séronégatives.

– **Conduites à risque**

Aucune information n'a été retrouvée sur les pratiques sexuelles, la toxicomanie intraveineuse durant la grossesse, le nombre de partenaires avant ou pendant la grossesse. Une notion de consommation régulière d'alcool a été retrouvée chez deux mères. Le dépistage des partenaires a été retracé dans deux dossiers et la sérologie VDRL-TPHA était positive pour ces deux personnes.

5.2.6. Traitement de la mère

Toutes les femmes ont bénéficié d'un traitement par benzathine pénicilline. Compte tenu de la découverte tardive du diagnostic, trois traitements ont été donnés en *post partum*, et 4 mères ont été traitées entre 1 et 17 jours avant l'accouchement. La posologie était de 2,4 Millions d'Unités Internationales (MUI) pour toutes les femmes, seules différaient le schéma

thérapeutique. Ainsi une femme a reçu 10 injections en 10 jours, 3 ont reçu une injection en intramusculaire à 1 ou 2 semaines d'intervalle, et 3 ont reçu une dose unique d'antibiotique.

Tableau 4 : Caractéristiques clinico-biologiques des mères d'enfants atteints de syphilis congénitale, la Réunion, 2004-2009.

Année de diagnostic	Age (année)	Statut marital	Gestité	Aspect clinique	Délai du 1 ^{er} test de dépistage	Sérologie	Séroconversion durant la grossesse	Délai du traitement	Autre
2008	16	Célibataire	1	Eruptions cutanées à 14SA	≥ 13 SA*	TPHA=1/160 VDRL=1/8 IgM+		5j AP**	Contexte social difficile
2008	25	Célibataire	2		Non tracée	TPHA=1/10240 VDRL=1/128 IgM+ ; FTA abs +	oui	2j PP***	Syphilis chez conjoint
2008	16	Célibataire	2	lésions érosives vulvaires à 35SA	PP	TPHA=1/2560 VDRL=1/64 IgM+		14j PP	Contexte social difficile, alcoolisme Herpès génital
2009	26	Mariée	6		≥ 13 SA	TPHA=1/20480 VDRL=1/64 IgM+		17j AP	
2009	18	Célibataire	2		≥ 13 SA	TPHA=1/5120 VDRL=1/64		2j AP	
2009	22	Concubinage	3		≥ 13 SA	TPHA=1/160 VDRL=1/2		1j AP	Alcoolisme, syphilis chez conjoint
2009	37	Célibataire	7		PP	TPHA / VDRL+		1j PP	

* SA : semaine d'aménorrhée

** AP : ante-partum

*** PP : post-partum

Dans tous les cas, la découverte de la séropositivité à la syphilis chez la mère était tardive, et bien que le traitement symptomatique était également tardif voire effectué en post-partum, les nourrissons n'ont pas tous présenté de symptômes cliniques de la maladie (tableau 5). Pour les deux enfants grands prématurés (GP) qui ont présenté les signes les plus graves, il n'a pas été documenté de symptomatologie clinique chez la mère durant la grossesse, la découverte et le traitement étaient tardifs, tout comme chez les autres mères. Par contre chez les deux mères de ces GP, les premiers titrages du VDRL et du TPHA durant la grossesse étaient particulièrement élevés. Le titrage du VDRL était égal à 1/64 dans les deux cas et supérieur ou égal à 1/5120 pour le TPHA.

Tableau 5 : Caractéristiques clinico-biologiques des mères et leurs enfants atteints de syphilis congénitale, la Réunion, 2009

Année de diagnostic	Age mère (année)	Délai test syphilis	Délai du traitement	Symptomatologie chez la mère	Terme enfant (SA)	Signes cliniques Chez l'enfant
2008	16	≥13 SA*	5j AP**	Syphilis secondaire probable au 1er trimestre	34	non
2008	25	Indéterminé	2j PP***		34	non
2008	16	PP	14j PP	Syphilis primaire au 3è trimestre	38	non
2009	26	≥13 SA	17j AP		31	oui
2009	18	≥13 SA	2j AP		32	oui
2009	22	≥13 SA	1j AP		32	oui
2009	37	PP	1j PP		38	non

* SA : semaine d'aménorrhée

** AP : ante-partum

*** PP : post-partum

6. DISCUSSION

SYPHILIS RECENTE DANS LA REGION OUEST DE LA REUNION

Les résultats de l'enquête montrent une augmentation de la syphilis amorcée en 2007 dans la région Ouest de l'île. La population concernée est jeune, séronégative pour le VIH, avec une parité homme-femme. On note la présence de deux femmes enceintes en 2009, avec la survenue d'une complication de mort fœtale chez l'une, unique cas de mort fœtale recensé dans les deux études. Ces résultats montrent un glissement récent de la syphilis des populations d'HSB infectés par le VIH et des populations marginalisées vers la population générale.

Ces données complètent celles de l'étude menée en 2008 par la Cire-OI sur la syphilis récente dans la région Nord et Sud de l'île (6). On constate toutefois dans notre étude que la population est plus jeune (âge médian = 25 ans vs 36 ans) et plus féminine (sexe-ratio H/F = 1 vs 12,33). Il existe également un décalage temporel de la réémergence des cas qui a été amorcée en 2006 pour la première enquête Nord-Sud et en 2007 pour l'enquête actuelle. Parmi les huit cas répertoriés, deux patients ont présenté de nouveau un épisode de syphilis récente diagnostiquée lors de leur incarcération à la prison du Port, ce qui rejoint une des conclusions de l'enquête 2008 sur l'existence d'une sous-population marginalisée dans l'effectif des patients concernés par la syphilis.

Cette étude comporte toutefois quelques limites, notamment le nombre important de dossiers incomplets ou perdus (n=10). Des données sont également manquantes pour permettre d'affiner le profil socio-économique des patients. La méthodologie de l'étude n'a pas permis de déterminer les pratiques sexuelles et les prises de risque particulier en ce qui concerne l'utilisation ou non de préservatifs et la consommation de drogues. Néanmoins parmi les cas exclus, on note quatre cas fortement suspects de syphilis récente que les cliniciens ont traités comme telle sur des présomptions cliniques et biologiques. Parmi ces 4 cas, 3 ont été diagnostiqués en 2009 et trois sont des femmes enceintes. Aucun cas n'a été diagnostiqué en 2004 et 2006, et un seul en 2005. De ce fait, les résultats de l'enquête dans la région Ouest de l'île sont probablement sous-évalués, ce qui confirme la recrudescence de la syphilis récente depuis ces 3 dernières années dans cette région.

Les caractéristiques de la population, telles que la présence significative de femmes en âge de procréer, plus particulièrement de femmes enceintes, l'âge jeune des cas et le statut VIH négatif sont des argument en faveur d'une diffusion de la syphilis dans la population générale en 2009. Ces caractéristiques ont été également décrits plus tôt en France métropolitaine où la maladie s'est propagée chez des femmes jeunes, moins souvent séropositives pour le VIH que les hommes hétérosexuels (8).

SYPHILIS CONGÉNITALE

Comparaison avec d'autres études effectuées en France

L'enquête a retrouvé 3 cas probables de syphilis congénitale en 2008 et 4 en 2009. Aucun cas n'a été retrouvé en 2004, 2005, 2006 et 2007. Ces données confirment une recrudescence de la syphilis congénitale à la Réunion depuis 2008. Une étude rétrospective sur le sujet a également été effectuée en Guyane sur la période 1992-2004 (9). Les cas recrutés étaient les mères ayant une sérologie positive pour la syphilis. Le seuil de positivité des titrages était plus élevé par rapport à notre étude (TPHA > 1/2560 et VDRL > 1/16) et les critères de définition de la syphilis congénitale étaient différents (dosage de FTA IgM >50 chez les nouveau-nés, ou une mort fœtale in utero avec une sérologie syphilitique maternelle très positive, associé à un bilan de mort fœtale ne retrouvant aucune autre cause). Lors de cette étude, 85 cas de syphilis chez les femmes enceintes ont été décrits avec 29 atteintes fœtales, soit environ 2,5 cas / an.

En France métropolitaine, une étude épidémiologique sur la base nationale de données du PMSI a été effectuée en 2004, ayant permis de retrouver six enfants atteints de syphilis congénitale (10) selon les mêmes critères de définition que notre étude. A la Réunion, la revue du PMSI de l'ensemble des établissements hospitaliers publics et privés de l'île a permis de retrouver 5 cas codés depuis ces deux dernières années. L'incidence semble être

plus importante à la Réunion, mais du fait de la différence de période d'étude et sans données récentes sur le sujet dans les autres DOM ou en France métropolitaine, il semble difficile de conclure.

Profil épidémiologique des mères

D'après notre étude, la majorité des femmes résident dans la moitié Nord de l'île, plutôt en milieu urbain. Environ 80% des cas de syphilis récente recensés lors de l'enquête de 2004-2008 ont été retrouvés dans cette zone (6). Il s'agissait alors d'une population d'HSH, bisexuelle et hétérosexuelle marginalisée. L'adéquation spatiale de ces cas de syphilis récente avec les cas de syphilis congénitale peut être le signe d'une transmission parmi les hétérosexuels.

Dans notre étude, une seule patiente est originaire de Madagascar. Le taux de séroprévalence de la syphilis dans la population de Madagascar est élevée (11). La proximité de la Réunion avec un pays ayant une forte prévalence de la syphilis ainsi que la présence d'une importante communauté malgache dans l'île ne semblent pas avoir encore d'impact local particulier.

Dans une étude guyanaise, la population de femmes enceintes concernée par cette IST était précaire, sans couverture sociale, originaire du Surinam ou du Brésil, ne venant accoucher en Guyane qu'en fin de grossesse. Il en résultait alors un retard de prise en charge et de diagnostic (9). A la Réunion, les diagnostics et la prise en charge sont tardifs chez les femmes identifiées par cette étude.

Une notion d'inactivité professionnelle a été retrouvée chez la majorité des patientes mais le niveau d'études n'a pas pu toutefois être déterminé. La majorité des parturientes n'était pas mariée mais plutôt célibataire ou en concubinage. Trois avaient un antécédent d'herpès génital. L'alcoolisme ou un contexte social difficile ont été retrouvés chez trois patientes, ce qui constitue une particularité de notre étude. La syphilis congénitale a été classiquement associée à la consommation de cocaïne chez les femmes enceintes (12;13), consommation considérée comme potentialisateur de la prise de risque. Il serait peut-être intéressant d'étudier prospectivement l'association entre consommation d'alcool chez les femmes et survenue de syphilis congénitale à la Réunion.

Le principal biais de notre étude sur la syphilis congénitale est un biais de recrutement. En effet, le recrutement des cas a été fait à partir des sérologies de syphilis positives retrouvées chez les enfants âgés de moins de 2 ans. L'étude n'a pas tenu compte d'autres indicateurs tels que la prévalence de la syphilis chez la femme enceinte ou les décès in utero. L'étude sous-estime ainsi probablement l'impact de la syphilis chez la femme enceinte. Le schéma d'étude ne permet pas de déterminer les facteurs de risque maternels entraînant la survenue d'une syphilis congénitale chez l'enfant.

Prise en charge prénatale de la femme enceinte

Le nombre de visites prénatales et l'âge de la grossesse lors de la 1^{ère} visite n'ont pas pu toujours être déterminés avec précision notamment à cause du nombre inconnu de consultations prénatales en PMI. Or il apparaît dans la littérature que la fréquence de visites prénatales semble être un facteur prédictif sur l'état de l'enfant né d'une mère syphilitique (14). Il a été également observé que la prise en charge prénatale de ces femmes peut être effectuée par différents professionnels de santé, et que la circulation de l'information peut être défaillante, notamment sur la prise en charge thérapeutique lors de la découverte d'une sérologie positive. Nous n'avons pas pu déterminer la cause de cette défaillance (perte du carnet de grossesse, information non notifiée). Cela montre toutefois la nécessité d'une bonne coordination des soins dans le parcours médical d'une parturiente.

Dépistage de la maladie chez la mère

Le dépistage de la syphilis au 1^{er} trimestre de grossesse est obligatoire en France. Dans notre étude, les premières sérologies de dépistage de la syphilis chez les parturientes faites en moyenne à 23 SA (2^{ème} trimestre) (médiane = 30 SA) étaient tardives par rapport à cette obligation. Il en résulte un réel facteur de risque de syphilis congénitale. Une étude russe sur 850 femmes enceintes atteintes de syphilis active a montré que les principaux facteurs de risque de délivrance d'un enfant atteint de syphilis congénitale étaient l'absence totale du suivi prénatal et une première sérologie effectuée seulement après 28 SA (15). La quasi-totalité des femmes de notre étude était pourtant multigeste, ce qui laisse à penser qu'elles ont déjà eu au moins un contact avec le corps médical lors d'une grossesse antérieure. Les données sont toutefois manquantes pour expliquer les lacunes dans cette prise en charge prénatale (conditions socio-économiques, manque d'information, absence de couverture sociale).

La découverte de la syphilis a été faite en *post partum* pour trois femmes. Les causes de ce retard au diagnostic résultaient soit d'une confusion de la lésion syphilitique avec une lésion herpétique, soit d'une séroconversion tardive, soit d'une absence totale de suivi prénatal.

La confusion entre une lésion herpétique et le chancre syphilitique a été déjà décrite dans une étude australienne (16). Il paraît légitime de suspecter une syphilis chez toute femme présentant des érosions de l'appareil génital, bien que le dépistage de l'herpès doive être maintenu car ces lésions peuvent être associées, ce qui avait été le cas dans cette étude.

La possibilité d'une séroconversion durant la grossesse, comme cela était le cas pour une mère, nécessite une réflexion essentielle sur les modalités du dépistage de la syphilis durant la grossesse. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en 2007 des recommandations sur les modalités du dépistage chez les femmes enceintes :

- obligation de dépistage au 1^{er} trimestre de grossesse (Code de la Santé Publique, article R 2122-2),
- au 3^{ème} trimestre, si la femme ou son conjoint ont eu des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage, au mieux avant la 28^{ème} semaine de grossesse,
- avant ou après l'accouchement en l'absence de sérologie au cours de la grossesse.

Les études et recommandations récentes proposent également le dépistage itératif de la syphilis chez la femme enceinte. Aux Etats-Unis par exemple, le dépistage au dernier trimestre et à l'accouchement était rendu obligatoire dans certains états où l'incidence de syphilis récente était élevée chez les femmes, et où le taux de syphilis congénitale était important par rapport à la moyenne nationale (17). La recommandation du CDC va effectivement dans ce sens, les données ont manqué toutefois pour identifier avec précision ces groupes à risque élevé. Les dernières données d'une revue des cas de syphilis congénitale aux Etats-Unis de 2003 à 2008 ont montré que la recrudescence de la pathologie se rencontrait plutôt chez les mères issues de la communauté noire du sud des Etats-Unis, consommatrices de crack ou de cocaïne ou chez les prostituées (7).

Une étude de l'OMS basée sur l'analyse du suivi prénatal de 24 526 parturientes dans quatre pays (Cuba, Argentine, Arabie Saoudite et Argentine) a conclu sur le bien-fondé du dépistage aux premier et dernier trimestres de grossesse même si la prévalence de la maladie est faible dans la population générale, ainsi que sur l'importance d'un rendu rapide des résultats biologiques lors du dépistage (18). Au total, Salojee *et al* préconise en plus du dépistage en début de grossesse, un dépistage autour de 28 SA et près du terme car une contamination après le premier trimestre est toujours possible et qu'une réinfection reste toujours envisageable, surtout si le partenaire n'a pas été traité (19).

Diagnostic de la maladie chez la mère et l'enfant

En l'absence de signes cliniques évidents, le diagnostic d'une syphilis récente chez la mère reste difficile : il se base le plus souvent sur l'interprétation de la sérologie et les données de l'interrogatoire. En dehors d'une séroconversion documentée, l'interprétation sérologique peut être délicate, notamment pour les cas de cicatrice sérologique. L'attitude des gynécologues rencontrés lors de l'enquête est de traiter la mère par précaution en cas de doute, ce qui semble le plus approprié. De même, ce diagnostic n'est pas aisé chez l'enfant car dans plus d'un quart des cas celui-ci est asymptomatique à la naissance.

Les recommandations actuelles sont en faveur d'un traitement par précaution chez l'enfant en cas de doute, ce qui paraît éthiquement justifié compte tenu des complications graves à long terme de la maladie chez l'enfant.

Les risques de transmission de la syphilis de la mère à l'enfant diffèrent selon le stade de la maladie et le stade de la grossesse. Il est admis notamment que ce risque est maximum pour une mère ayant une syphilis récente et peut aller jusqu'à 70% dans les quatre années suivant la contamination non traitée de la mère (20). Les facteurs prédictifs de survenue d'une syphilis congénitale chez l'enfant née d'une mère malade ne sont pas encore totalement connus mais les facteurs de risque les plus communément documentés dans la littérature sont les suivants :

- un suivi prénatal déficient (tardif, peu fréquent ou absent),
- une syphilis au stade primaire chez la mère ou à un stade non connu,
- un titrage du VDRL élevé (>1/16) lors du traitement ou à l'accouchement,
- un intervalle entre le traitement et l'accouchement inférieur à 4 semaines (15;21;22).

Ces critères ont été pour la plupart retrouvés dans notre étude : titrage du VDRL qui était supérieur à 1/16, le stade de la syphilis inconnu ou primaire, le traitement tardif au cours de la grossesse, l'absence de suivi prénatal.

Traitement chez la mère

Concernant la molécule utilisée, les pratiques sont conformes aux recommandations de l'OMS et du CDC, qui préconisent l'utilisation de la benzathine pénicilline chez la femme enceinte. Les différents schémas thérapeutiques retrouvés dans l'étude sont le reflet de l'absence de consensus actuel. Au Royaume-Uni, le traitement préconisé dure 10j avec injection de 0,6 à 0,9M par jour. L'OMS préconise l'injection unique d'Extencilline® à 2,4M en intra-musculaire pour la syphilis récente (primaire, secondaire et syphilis évoluant en moins de 2 ans) et trois injections en cas de syphilis tardive. D'autres experts préconisent deux injections à une semaine d'intervalle pour la syphilis récente. Un panel d'experts a conclu toutefois qu'il ne semble pas avoir de schéma plus efficace qu'un autre (23). Une méta analyse de 26 études sur le traitement de la syphilis chez la femme enceinte n'a pas été concluante sur la posologie et la durée adéquates (24). Il reste néanmoins primordial que toute suspicion de syphilis chez une mère doit être traitée sans délai.

7. RECOMMANDATIONS

7.1. Rappel des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2007

– En matière de dépistage de la syphilis acquise :

« Le dépistage de la syphilis est recommandé chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise (recommandation fondée sur des données épidémiologiques françaises). Par prudence quant au risque d'expansion de l'épidémie et sur avis d'experts, en l'absence de données épidémiologiques validées, un dépistage peut également être proposé :

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

Les données de surveillance et les résultats des enquêtes épidémiologiques à venir pourront amener à modifier ces recommandations si nécessaire. Le rythme de répétition du dépistage doit être adapté selon les cas en fonction des situations à risque (du dépistage unique en cas de prise de risque ponctuelle au dépistage régulier, au minimum une fois par an, en cas de prise de risque récurrente).

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

– En matière de dépistage de la syphilis congénitale :

« Le dépistage universel de la syphilis lors du premier examen prénatal, pratiqué idéalement lors du premier trimestre de la grossesse, doit être maintenu. Il doit être renforcé chez les femmes à risque par la réalisation d'un deuxième test au troisième trimestre, idéalement avant la 28^e semaine de grossesse. En l'état des connaissances, la définition de la population des femmes à risque ne peut relever que de l'avis d'experts. En théorie, les femmes concernées sont celles ayant des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage, ou celles dont le conjoint est dans cette situation. En

pratique, c'est au médecin, en fonction des données d'interrogatoire qu'il peut recueillir, de proposer le dépistage lorsqu'il a un doute sur une telle situation, en particulier si la femme ou son conjoint appartiennent aux groupes à risque de syphilis acquise. Il est recommandé de réaliser une sérologie syphilitique avant ou après l'accouchement si cette dernière n'a pas été réalisée au cours de la grossesse et de toujours s'assurer de la présence d'une sérologie syphilitique dans le dossier obstétrical avant que la femme ne quitte la maternité. Enfin, conformément aux recommandations de l'OMS de 2005, le dépistage doit être proposé aux femmes ayant des antécédents d'avortement spontané ou d'enfants mort-nés. »

7.2. Recommandations proposées

A la Réunion, en complément de ces propositions, des recommandations sur la prévention de la syphilis pourraient être proposées à partir de cette étude :

- **Application des recommandations de 2007 de l'HAS sur le dépistage de la syphilis congénitale.** Une implication de tous les acteurs prenant en charge la femme enceinte serait souhaitable : médecins traitants, médecins de la PMI, gynécologues hospitaliers et libéraux, sages-femmes, pédiatres libéraux et hospitaliers. Il paraît notamment nécessaire de constituer un groupe de travail pour déterminer les parturientes à cibler pour ces dépistages, les protocoles de dépistages proprement dits lors du suivi prénatal, et les stratégies optimales à asseoir pour toucher largement cette population à risque.
- **Sensibilisation et information sur la syphilis à destination du grand public, notamment chez les jeunes en âge de procréer dans un premier temps, puis dans un second temps, une action de prévention ciblée vers une population jugée à risque :** prostituées, jeunes marginalisés, hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, personnes infectées par le VIH. L'accent est à mettre sur l'importance de l'utilisation des préservatifs dans toutes les pratiques sexuelles, sur la nécessité du dépistage et du traitement des partenaires lors d'un diagnostic de la syphilis et sur le dépistage prénatal.
- **Formation et sensibilisation des professionnels de santé à grande échelle.** Du fait que la syphilis reste une IST peu fréquente jusqu'à récemment dans l'île et que les signes cliniques ne sont pas spécifiques, la formation concernerait surtout le dépistage, le diagnostic et le traitement mais également sur l'importance de la recherche active chez le ou les partenaires.

- **Mise en place d'un système de surveillance de la syphilis sur l'ensemble de l'île, extension de la surveillance réalisée par l'InVS le réseau RésIST.** La surveillance permettrait non seulement de connaître en temps réel l'évolution de cette IST dans la population mais d'évaluer l'impact des mesures de prévention sanitaires publiques. Cette surveillance à la Réunion va prochainement être mise en place par la Cire OI.
- **Sensibilisation et meilleure coordination des services** (Ciddist, PMI, hôpitaux, cliniques) dans le suivi prénatal. Une suspicion de syphilis chez la femme enceinte devrait être considérée au même titre qu'une absence de séroconversion de toxoplasmose durant la grossesse, soit un point important à surveiller lors du suivi prénatal, nécessitant alors la collaboration et une meilleure interconnexion de tous les services de santé qui ont suivi la parturiente.

8. CONCLUSION

Cette nouvelle étude montre une recrudescence de la syphilis dans la population générale réunionnaise avec notamment l'apparition de cas de syphilis congénitale depuis 2008. Une recrudescence de la syphilis dans une population d'HSH et infectée par le VIH et dans une population marginalisée de personnes incarcérées avait été retrouvée lors d'une précédente étude à la Réunion (6). Ces deux nouvelles enquêtes menées dans la région Ouest de l'île pour la syphilis récente et dans l'ensemble de l'île pour la syphilis congénitale confirment le signal du Ciddist de Saint-Paul et l'augmentation de cas de syphilis dans une population jusqu'à présent épargnée. Ainsi, dans la région Ouest de la Réunion, une population jeune, avec une parité des sexes et séronégative pour le VIH est actuellement touchée par la syphilis avec une réémergence des cas depuis 2007. Depuis 2008, on observe également une émergence de cas de syphilis congénitale suite à des contaminations chez des femmes pendant leur grossesse, signe que la maladie commence à toucher la population générale. En effet, une augmentation de l'incidence de la syphilis primaire et secondaire dans la population féminine précède le plus souvent une hausse de cas incidents de syphilis congénitale (7). Notre étude ne permet toutefois pas d'identifier les groupes les plus à risque. Néanmoins, des points communs pouvant être considérés comme des contextes ou des prises de risque favorisant la contamination syphilitique chez ces femmes étaient : le jeune âge, le célibat, un suivi de grossesse irrégulier, des antécédents d'IST, un contexte social difficile et une consommation d'alcool. Ces points communs retrouvés chez les parturientes rejoignent ceux décrits dans la littérature. Par ailleurs, les facteurs favorisant la survenue de la syphilis congénitale retrouvés dans cette étude étaient, chez les mères, un titrage du VDRL élevé, le stade inconnu de la maladie lors du diagnostic, un dépistage sérologique

tardif et des lacunes dans le suivi prénatal. Ces hypothèses mériteraient d'être testées par des études complémentaires. Le suivi prénatal a présenté des lacunes avec notamment un dépistage tardif de la syphilis. La syphilis congénitale doit être considérée comme révélatrice d'un problème de la qualité du système de prise en charge prénatale et constitue une sonnette d'alarme quant à l'amélioration du suivi prénatal dans la population générale des parturientes. L'augmentation très récente du nombre de cas de syphilis congénitale en regard d'une absence de cas de 2004 à 2007 témoigne de l'urgence du traitement de la question de la syphilis chez les mères en âge de procréer. Les autorités sanitaires locales ont déjà été informées et des actions ont déjà été initiées. Il apparaît maintenant nécessaire d'instaurer rapidement des mesures préventives contre cette maladie dans la population notamment auprès des femmes enceintes, d'autant plus qu'un traitement précoce diminue significativement le risque de syphilis congénitale. Les différentes recommandations proposées à l'issue de cette enquête rejoignent les recommandations de santé publique préconisées à l'encontre de cette IST. Il est également nécessaire d'étendre le réseau de surveillance des IST mis en place par l'InVS, les modalités seront à déterminer avec les autorités sanitaires. Cette surveillance permettra d'évaluer les mesures de prévention effectuées et de suivre l'évolution de la maladie dans la population réunionnaise.

Remerciements

Nous remercions vivement les Ciddist de l'île, les laboratoires hospitaliers et privés de l'île participants, les cliniciens et praticiens des centres hospitaliers de la Réunion et de la clinique sainte Clotilde et Jeanne d'Arc, ainsi que les départements d'information médicale et l'Agence de Santé de l'Océan Indien pour leur participation au recueil de données et à la bonne mise en œuvre de l'enquête épidémiologique. Nous remercions également les épidémiologistes de l'InVS et le CNR de la syphilis qui ont participé à ces enquêtes épidémiologiques.

Références bibliographiques

- (1) Couturier E, Michel A, Janier M, Dupin N, Semaille C. Syphilis surveillance in France, 2000-2003. *Euro Surveill* 2004 Dec;9(12):8-10.
- (2) Couturier E, Dupin N, Janier M, Halioua B, Yazdanpanah Y, Mertz JP, et al. Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *BEH* 2001;35-36:168-9.
- (3) Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2008 Apr;8(4):244-53.
- (4) Muller P, Colombani F, Azi M, Belleoud A, Perino C, Chaud P, et al. Epidémie de syphilis en Guadeloupe en 2001 : lien avec la précarité sociale et la consommation de crack. *BEH* 2002 Nov 26;48:241-2.
- (5) Cabie A, Rollin B, Pierre-Francois S, Abel S, Desbois N, Richard P, et al. Reemergence of syphilis in Martinique, 2001-2008. *Emerg Infect Dis* 2010 Jan;16(1):106-9.
- (6) CIRE Océan Indien. Rapport d'investigation sur une recrudescence de la syphilis, 2004-2008. *BVS* à paraître 2010.
- (7) Congenital syphilis - United States, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Apr 16;59(14):413-7.
- (8) Bouyssou-Michel A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Halioua B, Alcaraz I, et al. Surveillance de la syphilis en France, 200-2006: recrudescence des diagnostics en 2006. 2008. Report No.: 5-6.
- (9) Carles G, Lochet S, Youssef M, El GW, Helou G, Alassas N, et al. [Syphilis and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008 Jun;37(4):353-7.
- (10) Nicolay N, Gallay A, Michel A, Nicolau J, Desenclos JC, Semaille C. Reported cases of congenital syphilis in the French national hospital database. *Euro Surveill* 2008 Dec 11;13(50).
- (11) Behets FM, Andriamahenina R, Andriamiadana J, May JF, Rasamindrakotroka A. High syphilis and low but rising HIV seroprevalence rates in Madagascar. *Lancet* 1996 Mar 23;347(9004):831.
- (12) Ogunyemi D, Hernandez-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 Apr;15(4):253-9.
- (13) Sison CG, Ostrea EM, Jr., Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. *J Pediatr* 1997 Feb;130(2):289-92.
- (14) Mobley JA, McKeown RE, Jackson KL, Sy F, Parham JS, Brenner ER. Risk factors for congenital syphilis in infants of women with syphilis in South Carolina. *Am J Public Health* 1998 Apr;88(4):597-602.
- (15) Tikhonova L, Salakhov E, Southwick K, Shakarishvili A, Ryan C, Hillis S. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences. *Sex Transm Infect* 2003 Apr;79(2):106-10.

- (16) Singh AE, Sutherland K, Lee B, Robinson JL, Wong T. Resurgence of early congenital syphilis in Alberta. *CMAJ* 2007 Jul 3;177(1):33-6.
- (17) Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, Wendel GD, Jr. State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct;189(4):1178-83.
- (18) Lumbiganon P, Piaggio G, Villar J, Pinol A, Bakketeig L, Bergsjö P, et al. The epidemiology of syphilis in pregnancy. *Int J STD AIDS* 2002 Jul;13(7):486-94.
- (19) Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2004 Jun;82(6):424-30.
- (20) Zenker PN, Berman SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis J* 1991 Jul;10(7):516-22.
- (21) Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):569-73.
- (22) Labbe AC, Mendonca AP, Alves AC, Jaffar S, Dias F, Alvarenga IC, et al. The impact of syphilis, HIV-1, and HIV-2 on pregnancy outcome in Bissau, Guinea-Bissau. *Sex Transm Dis* 2002 Mar;29(3):157-67.
- (23) Wendel GD, Jr., Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002 Oct 15;35(Suppl 2):S200-S209.
- (24) Walker GJA. *Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy*. Issue 1. Oxford: Update Software. 2004.