

## LE POINT SUR ...

### LE RETOUR DE LA SYPHILIS EN FRANCE : UN SIGNAL DE PLUS POUR RENFORCER LA PRÉVENTION !

JC Desenclos, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

Alors que l'obligation de déclarer les maladies vénériennes à l'autorité sanitaire venait de disparaître, plusieurs dispensaires antivénériens (DAV) et des cliniciens spécialisés dans la prise en charge des maladies sexuellement transmises (MST) ont spontanément signalé à l'Institut de Veille Sanitaire une augmentation, parmi leurs consultants, du nombre de diagnostic de cas de syphilis précoce (1). Une investigation épidémiologique réactive conduite en étroite collaboration avec les DAV et les cliniciens a ainsi permis de confirmer la recrudescence de la syphilis, de préciser les principales caractéristiques épidémiologiques des personnes touchées : hommes homosexuels adultes (âge médian 35 ans), résidant principalement en région parisienne, dont la moitié étaient séropositifs pour le VIH et la majorité avaient des antécédents de MST. Ce phénomène détecté en région parisienne ne semble pas y être limité. Sur la base de ce constat un réseau de surveillance volontaire de la syphilis basé sur les dispensaires antivénériens et les consultations hospitalières de dermatologie ou de maladies infectieuses ayant un recrutement important de MST est en cours de constitution. Il permettra de suivre les tendances évolutives, de décrire la diffusion de cette infection ré-émergente dans les années à venir et de contribuer à évaluer les mesures de prévention.

Si elle a été repérée rapidement, cette recrudescence de la syphilis en France n'en est pas pour autant surprenante. En effet, plusieurs pays Européens connaissent le même phénomène (2-4), une recrudescence de la gonococcie a été mise en évidence en France depuis 1998 (5) et, enfin, les dernières données disponibles sur les comportements de prévention des gays indiquent un relâchement de la prévention avec une augmentation en particulier du nombre de partenaires occasionnels dans le cadre de rapports non protégés (6). Les MST aiguës telles la syphilis et la gonococcie ont une dynamique de transmission qui est déterminée par le risque de transmission lors d'un acte sexuel (environ 30% pour la syphilis), la prévalence des formes infectieuses dans la population, la durée de la phase infectieuse et le nombre de partenaires. Tout indique que la conjonction actuelle de ces différents facteurs a entraîné une augmentation sensible du nombre moyen de sujets contaminés par un patient infecté. Ce nombre moyen, ou taux de reproduction, s'il est supérieur à 1 entraîne alors une recrudescence épidémique. Par ailleurs, l'existence de groupes très exposés au risque, même de taille réduite (« core group » des anglo-saxons) au sein desquels la prévalence est élevée, les partenaires multiples et les rapports non protégés, peut être responsable d'épidémies. La syphilis est souvent méconnue au stade primaire, notamment pour les localisations oro-pharyngées et les localisations génitales chez la femme, ainsi qu'au stade secondaire (7). La phase contagieuse peut ainsi être prolongée du fait d'un retard au traitement, ce qui contribuera d'autant à la transmission. La reconnaissance précoce de la maladie, par l'information des personnes exposées au risque et la sensibilisation des cliniciens est donc un élément déterminant, avec le dépistage et le traitement des partenaires, du contrôle de la syphilis.

Cette réapparition de la syphilis, dans ce contexte, est préoccupante car elle indique que le risque de transmission du VIH est aussi augmenté, notamment chez les gays. Cependant, des incertitudes demeurent quant aux voies de transmission de la syphilis, dans le contexte actuel du *safer sex* et sur l'impact de la recrudescence des MST aiguës sur la diffusion de l'infection VIH. En effet, sur la base de données parcellaires, il semblerait que les rapports bucco-génitaux soient souvent associés à la survenue de la syphilis. Par ailleurs, il a été montré que les épisodes de MST aiguës favorisaient la transmission du VIH et plus récemment qu'ils étaient associés à une augmentation de la charge virale sanguine (8, 9) ce qui pourrait contrebalancer la réduction du risque de transmission lié à la baisse de la charge virale induite par les traitements antirétroviraux. Enfin, une modélisation récente (10) a montré qu'une détérioration modérée de la prévention pouvait aisément annuler la réduction du risque de transmission du VIH attendu du fait des traitements antirétroviraux.

Cette recrudescence des MST, un signal préoccupant s'ajoutant à celui des résultats des études comportementales, nécessite une sensibilisation des cliniciens et biologistes pour réduire le délai au diagnostic et traiter plus précocement. Le dépistage et le traitement des partenaires sont tout aussi essentiels. Ce nouveau signal doit aussi amener à renforcer la prévention de la transmission du VIH en ajustant les stratégies, avec un effort qui doit être consenti vers les homosexuels particulièrement en région parisienne, sans négliger les hétérosexuels à partenaire multiples (3). Enfin, le danger d'augmentation des contaminations par le VIH lié à la recrudescence des MST qui est de mieux en mieux caractérisé, doit pouvoir être évalué rapidement par la surveillance du VIH et des études d'incidence appropriées.

#### RÉFÉRENCES

- 1) Couturier et al. Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. Bull Epidemiol Hebdo 2001 ; 35-36 ; 168-9.
- 2) Stolte IG, Dulers NHTM, de Wit JBF, Fennema JSA, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. Sex Transm Inf 2001 ; 77 : 184-6.
- 3) Doherty L, Fenton K, O'Flanagan D, Couturier E. Evidence for increased transmission of Syphilis among homosexual men and heterosexual men and women in Europe. Eurosurveillance Weekly 2000 ; 50, 14 December 2000.
- 4) De Schijver K. Syphilis outbreak in Antwerp, Belgium. Eurosurveillance Weekly 2001 ; 19, 10 May 2001.
- 5) Goulet V, Sednaoui P, Massari V, Laurent E, les biologistes de Renago et les médecins chargés des actions de santé des Conseils Généraux. Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. Bull Epidemiol Hebdo 2001 ; 14 : 61-63.
- 6) Adam P, Hauet E. Résultats préliminaires de l'Enquête Presse Gay 2000 sur la recrudescence des prises de risques et des MST parmi les gays. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, rapport 2001.
- 7) Dupin N. Syphilis : aspects cliniques. Bull Epidemiol Hebdo 2001, 35-36 : 170-172.

- 8) Anzala AO, Simonsen JN, Kimani J, Ball TB, Nalgelkerke NJD, Rutheford J et al. Acute sexually transmitted infections increase human immunodeficiency virus type 1 plasma viraemia, increase plasma type 2 cytokines and decrease CD4 cell counts. *J Inf Dis* 2000 ; 182 : 459-66
- 9) Nkengasong JN, Kestens L, Ghys PD, Koblavi-Dème S, Bilé C, Kalou M et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) plasma virological load and

markers of immune activation among HIV-infected female sex workers with sexually transmitted diseases in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Inf Dis* 2001 ; 183 : 1405-08.

- 10) Law MG, Prestage G, Rulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS* 2001 ; 15 : 1287-94.

## RÉSURGENCE DE LA SYPHILIS EN FRANCE, 2000-2001.

E. Couturier<sup>1</sup>, N. Dupin<sup>2</sup>, M. Janier<sup>3</sup>, B. Halioua<sup>4</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>5</sup>, J-P. Mertz<sup>6</sup>, D. Salmon<sup>7</sup>, A-C. Crémieux<sup>8</sup>, M-J. Soavi<sup>9</sup>, J-M. Dariosecq<sup>10</sup>, A. Passeron<sup>11</sup>.

### INTRODUCTION

Depuis le début des années quarante, la syphilis était une maladie à déclaration obligatoire. Cependant, depuis de nombreuses années, les médecins ne déclaraient plus leurs cas de syphilis. C'est ainsi qu'en juillet 2000 une modification du code de santé publique a fait disparaître l'obligation de déclarer les maladies vénériennes. L'analyse des données nationales des dispensaires anti-vénériens [1] (DAV) entre 1985 et 1990 a montré que le nombre de syphilis primaire et secondaire a chuté jusqu'en 1987 et est resté à peu près stable entre 1987 et 1990. Il n'existe pas de données nationales publiées postérieures à 1990 mais les rapports d'activité de certains DAV montrent que la syphilis était devenue une maladie très rare. Fin novembre 2000, le diagnostic de plusieurs cas de syphilis précoce en l'espace de six semaines dans le DAV de l'Hôpital Tarnier (Paris) a entraîné une enquête épidémiologique pour confirmer les cas diagnostiqués et une éventuelle recrudescence de la syphilis.

### MÉTHODES

A partir de janvier 2000, une enquête épidémiologique a été mise en place dans des sites volontaires : à Paris dans les DAV, dans un réseau de médecins libéraux (REZO-85) et dans des consultations hospitalières de Maladies Infectieuses ; hors Paris, dans le CHU de Lille-Tourcoing et dans le DAV de Nice. Les DAV parisiens ont pu aussi documenter rétrospectivement les cas de syphilis précoce diagnostiqués en 1998 et 1999.

Un cas de syphilis précoce correspond à un diagnostic de syphilis primaire, secondaire et latente précoce (voir annexe).

Les données obtenues par un questionnaire lors de la consultation initiale incluaient l'âge, le sexe, le pays d'origine, l'orientation sexuelle, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, la date et le résultat de la sérologie VIH la plus récente, pour les patients séropositifs (traitement antirétroviral en cours, résultat de la charge virale la plus récente), les motifs de la consultation, les signes cliniques (chancres, éruption, adénopathie), l'examen au microscope à fond noir et les sérologies syphilitiques (TPHA, VDRL, FTA).

1. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice ;
2. DAV, Hôpital Tarnier, Paris ;
3. Centre des MST, Hôpital Saint-Louis, Paris ;
4. Institut Alfred Fournier, Paris ;
5. Service des Maladies Infectieuses. CH de Tourcoing, Faculté de Médecine de Lille ;
6. DAV La Croix-Rouge, Paris ;
7. Service de Médecine-Interne, Hôpital Cochin, Paris ;
8. CDAG-DAV, Hôpital Bichat, Paris ;
9. Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris ;
10. REZO-85, Paris ;
11. DAV, Nice.

### RÉSULTATS

A Paris, dans les 5 DAV ayant participé, le nombre de cas de syphilis précoce diagnostiqués par année était respectivement, de 4 en 1998, 9 en 1999, 28 en 2000 et de 33 pour les cinq premiers mois de 2001.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 mai 2001, 78 cas de syphilis précoce ont été déclarés par les sites participants (32 en 2000, 46 au cours des cinq premiers mois de 2001). Parmi eux, 68 (87,2 %) ont été diagnostiqués à Paris, 9 (11,5 %) à Lille et 1 (1,3 %) à Nice. A Paris, parmi les 68 cas, 61 cas ont été diagnostiqués dans les DAV, 4 dans les services hospitaliers et 3 dans le REZO-85.

Parmi les 78 cas, 77 étaient des hommes dont 75 % (58) étaient homosexuels, 10 % (8) bisexuels et 14 % (11) hétérosexuels. Le pays d'origine est connu pour 72 cas, il s'agit de la France pour 58, d'un pays d'Europe pour 8 et d'Afrique ou des Caraïbes pour les 6 derniers. L'âge moyen était de 36,4 ans (médiane : 35 ans, étendue [19-80]).

Parmi les 78 cas, 27 % (21) n'avaient aucun antécédent de MST. Les antécédents de MST déclarés par les autres patients étaient gonococcie (11), hépatite B (11), herpès (11), HPV (4) et chlamydia (4). Cinquante trois pour cent (41) étaient infectés par le VIH. Ces 41 patients séropositifs étaient des hommes homosexuels (38) et bisexuels (3). Parmi eux, 83 % (34) connaissaient leur statut VIH positif avant le diagnostic de syphilis et les 7 autres l'ont découvert au décours du diagnostic de syphilis. Parmi les 34 patients qui connaissaient leur séropositivité, la date du 1<sup>er</sup> test VIH positif est connue pour 25 d'entre eux. Pour ces 25 patients, le délai moyen entre la date du 1<sup>er</sup> test VIH positif et la date de diagnostic de la syphilis est de 6 ans et demi (étendue : 15j-13 ans). Parmi les 34 patients séropositifs, 26 (76 %) bénéficiaient d'un traitement antirétroviral. Parmi ces 26 patients traités, la notion de « dernière » charge virale indétectable ou non était connue pour 22 ; 59 % (13) avaient une charge virale indétectable.

Parmi les 78 patients, la présence ou non de signes cliniques (chancres, éruption cutanée, adénopathie) était connue pour 66 (84,6 %). Parmi ces 66 patients, 56 (84,8 %) avaient des signes cliniques : éruption seule (20), éruption et adénopathie (13), chancres et adénopathie (9), chancres seul (8), chancres et éruption et adénopathie (3), chancres et éruption (2), adénopathie seule (1). Parmi les 22 patients avec un chancres, le site du chancres est bouche/lèvre pour 2, anus pour 4 et pénis pour 15 (site inconnu pour 1). Globalement, le diagnostic final était syphilis primaire pour 24 % (19) des patients, secondaire pour 63 % (49) et latente précoce pour 13 % (10).

Trente-deux patients ont eu un prélèvement examiné au microscope à fond noir, il était positif pour 63 % d'entre eux. Les valeurs moyennes des sérologies syphilitiques étaient respectivement, de 38 unités pour le VDRL, de 14 561 pour le TPHA et de 1 572 pour le FTA.

### DISCUSSION

Malgré l'absence de données nationales sur la syphilis, les rapports d'activité des DAV montrent qu'à partir de 1990 la syphilis était une maladie rare voire exceptionnelle. Dans ce contexte, le diagnostic de plu-

siens cas de syphilis dans un DAV était très inhabituel et a entraîné l'alerte.

L'enquête épidémiologique, tout d'abord proposée au DAV de Tarnier, a ensuite été étendue à certains DAV parisiens. Elle a permis d'établir une définition de cas de syphilis précoce et de collecter le nombre de cas diagnostiqués à partir de 1998. Une recrudescence de la syphilis a été confirmée. Le nombre de cas de syphilis diagnostiqués dans les 5 DAV est passé de 4 en 1998 à 33 pour les cinq premiers mois de 2001. Parmi les 9 DAV parisiens, les 5 ayant participé ont déclaré 99 % des MST dépistées en 1999 (source DASES).

La recrudescence de la syphilis est préoccupante car elle s'inscrit dans un contexte de recrudescence des gonococcies [2] depuis 1998, surtout en Ile-de-France et parmi les hommes. Les résultats de l'Enquête Presse Gay [3] 2000 ont mis en évidence, par rapport à ceux de 1997, une recrudescence des MST et un relâchement de la prévention parmi les homosexuels. Entre 1997 et 2000, la proportion de participants à l'enquête ayant déclaré avoir contracté une MST dans l'année est passée de 13 % à 15,8 %. En 2000, cette proportion est de 21 % à Paris et de 14 % en province et varie selon le statut sérologique VIH, de 15 % chez les testés séronégatifs à 30 % chez les séropositifs. La dégradation de la prévention est la plus nette avec les partenaires occasionnels ; en 1997, 17 % déclaraient « au moins une pénétration non protégée dans l'année » comparés à 23 % en 2000. L'augmentation, entre 1997 et 2000, des prises de risque avec les partenaires occasionnels est particulièrement nette en Ile-de-France chez les jeunes homosexuels (moins de 25 ans, de 18 % en 1997 à 31 % en 2000 déclarent des pénétrations non protégées dans l'année avec des partenaires occasionnels), les multi-partenaires et les séropositifs (chez les hommes séropositifs, de 26 % en 1997 à 38 % en 2000 ont déclaré « au moins une pénétration anale non protégée » avec des partenaires occasionnels).

Dans notre population de patients avec une syphilis et infectée par le VIH, trois quart bénéficiaient d'un traitement antirétroviral. L'hypothèse d'un lien éventuel entre l'introduction des nouveaux traitements et les prises de risque a été évoquée. L'Enquête Presse Gay montre que l'optimisme face à ces traitements peut conduire à une prise de risque (25 % des séropositifs déclarent eux-mêmes se protéger moins en raison de l'existence de nouveaux traitements comparés à 10 % des séronégatifs et des non testés). Une étude récente [4] parmi les consultants homosexuels d'un DAV d'Amsterdam suggère une augmentation du nombre de gonococcies rectales et de syphilis récente avant et après 1996, date de l'introduction des nouveaux traitements.

En Europe dès 1999, des épidémies de syphilis ont été décrites au Royaume-Uni, en Irlande [5] et en Belgique [6]. Elles touchaient principalement les homosexuels infectés par le VIH mais aussi les hétérosexuels hommes et femmes.

La syphilis, maladie rare, est de nouveau d'actualité. Sa réapparition devrait entraîner la mise en place d'un réseau de surveillance de la syphilis. En cours d'élaboration, ce dispositif associerait outre les données cliniques et biologiques, des données comportementales qui seraient recueillies par un auto-questionnaire proposé au patient par son médecin.

La recrudescence de la syphilis nécessite une information, d'une part au corps médical pour rappeler les signes et symptômes souvent méconnus et d'autre part à un public plus large dans le cadre d'actions de communication sur les MST. Le risque de MST doit être souligné dans les campagnes de prévention de l'infection à VIH en raison de leur rôle favorisant la transmission du VIH.

## RÉFÉRENCES

- [1]. Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France : recent trends and incidence. *Genitourin Med* 1994 ; 70 (1) : 15-21
- [2]. Goulet V, Sednaoui P, Massari V, Laurent E., les biologistes de RENAGO et les Médecins chargés des Actions de Santé dans les Conseils Généraux. Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. *Bull Epid Hebdom* 2001 ; 14 : 61-63.
- [3]. Adam P., Hauet E. Résultats préliminaires de l'Enquête Presse Gay 2000. Sur la recrudescence des prises de risques et des MST parmi les Gays. Institut de Veille Sanitaire, 15 mars 2001, <http://www.invs.sante.fr>.
- [4]. Stolte IG, Dukers NHTM, de Wit JBF, Fennema JSA, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Inf* 2001 ;77 : 184-186.

- [5]. Doherty L, Fenton K, O'Flanagan D, Couturier E. Evidence for increased transmission of syphilis among homosexual men and heterosexual men and women in Europe. *Eurosurveillance Weekly* 2000; issue 50, 14 december 2000.
- [6]. De Schrijver K. Syphilis outbreak in Antwerp, Belgium. *Eurosurveillance Weekly* 2001; issue 19, 10 May 2001.

## ANNEXE : DÉFINITION DE CAS DE LA SYPHILIS PRÉCOCE

### Syphilis primaire

*Clinique* : une ou plusieurs ulcérations de type syphilitique (chancre).

*Biologie* : mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

*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

*Clinique* : lésions cutané-muqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies. Le chancre peut être présent.

*Biologie* : mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

*Cas probable* = lésions cutané-muqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies. Le chancre peut être présent. Et une sérologie non tréponémique (VDRL ou RPR) ayant un titre  $\geq 4$ .

*Cas certain* = lésions cutané-muqueuses 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

#### Définition de la syphilis latente

*Clinique* : stade clinique silencieux (absence de signes ou de symptômes), divisé en latente précoce et tardive.

*Cas probable* = absence de signes cliniques ou de symptômes de la syphilis et présence d'au moins l'un des critères suivants :

- \* Pas d'antécédent de syphilis, une sérologie non tréponémique (VDRL ou RPR) et une sérologie tréponémique (FTA-abs ou TPHA) positives.
- \* Antécédent de syphilis traitée associée à une sérologie non tréponémique avec un titre  $\geq 4$  fois le dernier titre non tréponémique.

#### Définition de la syphilis latente précoce

*Clinique* : infection initiale a eu lieu dans les 12 derniers mois.

*Cas probable* = personne ayant acquis l'infection dans les 12 derniers mois en se basant sur un ou plus des critères suivants

- \* Séroconversion documentée ou augmentation de 4 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 < 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.

# SYPHILIS - ASPECTS CLINIQUES

Nicolas Dupin – Service de Dermato-Vénérologie – Hôpital Tarnier, Paris

## INTRODUCTION

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible et contagieuse due à *Treponema pallidum*. On distingue actuellement, la **syphilis récente** regroupant la syphilis primo-secondaire et la syphilis latente de moins d'un an pour les anglo-saxons ou deux ans pour les américains et la **syphilis tardive** regroupant la syphilis latente de plus d'un an ou deux ans et la syphilis tertiaire. Il faut souligner, cependant, qu'à moins de disposer d'une antériorité sérologique, il est souvent difficile de dater avec précision une syphilis latente.

L'une des caractéristiques cliniques de la syphilis primo-secondaire est son évolution spontanément régressive avec, en l'absence de traitement, le risque de dissémination de l'infection. Enfin, pour des raisons de localisations évidentes (i.e. vaginale, anale, amygdalienne) le diagnostic de syphilis primaire est souvent méconnu ce qui entraîne un retard au diagnostic avec le risque élevé de contamination de nouveaux partenaires.

## SYPHILIS RÉCENTE

### 1 - Syphilis primaire : le chancre syphilitique

Après la pénétration dans l'organisme à la faveur de petites abrasions cutanées ou muqueuses, les tréponèmes pâles sont phagocytés par des polynucléaires neutrophiles sans être détruits, et l'ulcération locale est l'aboutissement de l'infiltrat plasmolympocytaire périvasculaire s'accompagnant d'une vasculite oblitérante.

Le chancre de l'infection syphilitique apparaît en moyenne 3 semaines (10 à 100 jours) après la contamination qui reste le plus souvent difficile à préciser. Elle apparaît sous forme d'une **érosion indurée, régulière et indolore**, dont l'exsudat est riche en tréponèmes. L'induration de l'ulcération est la caractéristique la plus spécifique du chancre syphilitique. Elle se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération.

Les adénopathies apparaissent quelques jours plus tard. Elles sont inguinales si le chancre est localisé à la région génitale, inguinales ou crurales si la lésion primaire est périnéale ou ano-rectale et cervicales en cas de localisation endobuccale. Elles sont indurées, indolores et souvent multiples. Les adénopathies sont plus marquées en cas de localisation endobuccale du chancre. Le chancre régresse en 3 à 6 semaines ; tandis que les défenses locales éradiquent cette lésion primaire, la dissémination hématogène aboutit à la formation de lésions pluriorganiques secondaires dans 1/4 des cas.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de tréponèmes au microscope à fond noir sur le frottis obtenu après raclage du fond de l'ulcération. La sensibilité du fond noir est meilleure dans les premiers jours d'évolution du chancre. La spécificité est plus grande dans les localisations ano-génitales que dans les localisations endobuccales du fait de l'existence de spirochètes saprophytes au niveau de la muqueuse buccale. Au stade précoce de l'évolution du chancre, les tests sérologiques sont le plus souvent négatifs, et seule la positivité du fond noir permet le diagnostic certain de syphilis primaire.

Le diagnostic différentiel est celui d'une ulcération aigüe ano-génitale. Le caractère induré et indolore de l'ulcération sont très évocateurs de la syphilis. 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. Parmi les principaux diagnostics différentiels, on distingue le chancre mou du *Haemophi-*

*lus ducreyi* qui, après une incubation plus courte (en moyenne 10 jours), est responsable d'une ulcération douloureuse, non indurée, à fond sale et s'accompagnant d'adénopathies loco-régionales inflammatoires avec risque de fistulisation. Le chancre mou est essentiellement observé chez les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et peut donner lieu à des petites épidémies très circonscrites.

Le traitement de la syphilis primaire repose sur une injection unique de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) [1]. En cas d'allergie documentée à la pénicilline, l'alternative repose sur les tétracyclines: tétracycline  $4 \times 500$  mg par jour pendant 15 jours ou minocycline  $2 \times 100$  mg par jour pendant 15 jours. La surveillance est clinique et sérologique. On conseille la pratique d'un VDRL quantitatif à 3, 6, 12 mois et 2 ans. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 à 3 mois et 8 à 6 mois. Comme pour toutes MST, on conseille le dépistage et le traitement des partenaires. En l'absence de traitement, le chancre syphilitique régresse en quelques semaines avec le risque de voir se développer des manifestations cliniques de syphilis secondaire.

### 2 - Syphilis secondaire

Elle correspond à la phase septicémique de l'infection par *Treponema pallidum*. Classiquement, on distingue la première floraison correspondant à la **roséole syphilitique** et la deuxième floraison correspondant aux **syphilides papuleuses**. Il n'est, cependant, pas rare d'observer des syphilis dites « intermédiaires » mêlant des signes de syphilis primaire avec présence du chancre et une éruption cutanée évoquant une syphilis secondaire. La syphilis secondaire survient en moyenne 3 mois après le rapport contaminant et est caractérisée par la survenue de plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques qui en l'absence de reconnaissance et de traitement peuvent se poursuivre sur 2 à 3 ans.

#### 2-1 La roséole syphilitique (« première floraison »)

Elle passe le plus souvent inaperçue et est constituée par une **éruption maculeuse** prédominant sur le tronc, faite d'éléments pâles couleur fleur de pêcher. Elle ne s'accompagne pas de manifestations systémiques, dure en moyenne 15 jours et régresse spontanément. La roséole syphilitique est souvent prise pour une éruption virale ou une toxidermie.

#### 2-2 Les syphilides papuleuses (« deuxième floraison ») : La grande simulatrice

C'est à ce stade, le plus souvent que le diagnostic de syphilis est porté. Cependant du fait du grand polymorphisme clinique, le diagnostic n'est pas toujours évoqué entraînant une errance du patient de médecin en médecin aboutissant au retard de la mise en route du traitement et au risque de diffusion de cette infection hautement contagieuse aux différents partenaires. La lésion élémentaire est une papule, le plus souvent érythémateuse ou cuivrée, non prurigineuse et bordée par une fine desquamation circulaire (la collerette de Bielt). Cependant, la papule peut revêtir des aspects eczématiformes, psoriasiformes, lichénoïdes ou pityriasiformes souvent trompeurs et sources d'erreur diagnostique. Le nombre de papules varie entre quelques unités à plusieurs centaines. L'éruption a une topographie symétrique et prédomine au niveau du tronc, du visage et des paumes et des plantes. Une éruption papuleuse s'accompagnant d'éléments infiltrés palmo-plantaire doit systématiquement évoquer le diagnostic de syphilis secondaire. Au visage, l'aspect peut mimer une dermite séborrhéique avec une atteinte préférentielle des plis naso-géniens. L'atteinte du cuir chevelu réalise une alopecie en clairière très évocatrice.

Les syphilides génitales et périnéales sont le plus souvent multiples, papulo-érosives et très contagieuses car riches en tréponèmes. L'atteinte buccale réalise soit un aspect de syphilides érythémateuses prenant sur le dos de la langue l'aspect de petites aires exfoliées tranchant sur le fond saburral grisâtre (« plaques en prairie fauchée ») souvent non diagnostiquées ou confondues avec une candidose soit des syphilides papuleuses plus infiltrées au stade de deuxième floraison.

A ce stade de dissémination de l'infection, des manifestations systémiques peuvent être notées: fièvre, céphalées, arthralgies, syndrome méningé, polyadénopathies, hépatomégalie s'accompagnant d'une hépatite biologique cytolitique.

Le diagnostic repose sur les tests sérologiques qui sont toujours positifs à ce stade avec des titres élevés du VDRL. L'examen au microscope à fond noir peut être positif sur les syphilides cutanéomuqueuses d'autant plus que les lésions sont érosives.

Le traitement de la syphilis secondaire est identique à celui de la syphilis primaire bien que certains auteurs préconisent une deuxième injection à 1 semaine [1]. En cas de lésions profuses, le phénomène de Jarish-Herxheimer peut être prévenu en débutant le traitement à faibles doses. La surveillance sérologique est identique à celle indiquée dans la syphilis primaire. Une remontée du titre des anticorps par 4 doit évoquer une possible recontamination.

### 2-3 Syphilis latente précoce

Par définition, il n'existe pas de manifestations cliniques associées à la syphilis latente précoce. Le diagnostic est souvent difficile du fait de l'absence d'antériorité de tests sérologiques. Pour les américains, la syphilis latente précoce correspond à une syphilis de moins de 2 ans d'évolution et pour les anglo-saxons, de moins de 1 an d'évolution. L'interprétation de la sérologie doit tenir compte de l'interrogatoire à la recherche d'éléments cliniques évocateurs de syphilis primo-secondaire dans les mois qui ont précédé le test. Il faut également tenir compte du contexte: multi-partenariat, antécédents de MST, notion d'épidémie en cours, origine ethnique (notamment éliminer une tréponématose non vénérienne chez un sujet originaire de zones d'endémie).

Si le diagnostic de syphilis latente précoce est retenu, le traitement repose sur une injection unique de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) [1].

## SYPHILIS TARDIVE

### 1 - Syphilis latente tardive

Comme pour la syphilis latente précoce, le diagnostic de syphilis latente tardive est délicat du fait de l'absence, le plus souvent d'antériorité sérologique. L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de syphilis remontant à plusieurs années et doit faire préciser la notion de traitement par antibiotique. L'examen clinique doit éliminer des éléments évocateurs de syphilis active, en particuliers neurologique et certains préconisent la pratique d'une radiographie thoracique à la recherche de calcifications aortiques.

En pratique, on préconise un traitement reposant sur 3 injections intramusculaires de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle [1].

### 2 - Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire a pratiquement disparu dans les pays industrialisés et le diagnostic de neuro-syphilis n'est pratiquement plus porté en dehors du contexte d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cf. syphilis et infection par le VIH).

Les manifestations cliniques de la syphilis tertiaire sont dominées par les manifestations cutanées (gommès, ulcérations chroniques, tubercules), les manifestations neurologiques (tabès, paralysie générale, artérite et micro-anévrismes...) et les manifestations cardio-vasculaires (aortite syphilitique, anévrismes).

Les meilleurs arguments biologiques pour porter le diagnostic de neuro-syphilis restent la notion d'une hypercellularité du liquide céphalo-rachidien (LCR), d'une hyperprotéinorachie et d'un VDRL positif dans le LCR.

En cas d'atteintes cutanées pures, on préconise soit 3 injections intramusculaires de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle soit pénicilline procainée aqueuse 600 000 U par jour pendant 15 jours [1].

Le traitement des atteintes cardiaques nécessite la mise en route d'un traitement par la pénicilline procainée aqueuse 600 000 U par jour pour 20 jours en prévenant la réaction d'Herxheimer en augmentant progressivement les doses sous couvert éventuel d'une corticothérapie.

En cas de neuro-syphilis, on préconise un traitement par 3 à 4  $\times 10^6$  U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou des injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée aqueuse de  $2,4 \times 10^6$  U associées à du probénécide 500 mg  $\times 4$  fois par jour pendant la même durée [1].

La surveillance de la neuro-syphilis repose sur les tests sérologiques et la vérification du LCR tous les 3 mois jusqu'à normalisation.

Tableau

Principales caractéristiques de la syphilis en fonction du stade

Stade	Manifestations cliniques et particularités	Traitement [1]
<b>Syphilis précoce</b>		
Syphilis primaire	Chancre : érosion, indurée et indolore Peut être non visible +++ Spontanément régressive +++	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
Syphilis secondaire	1- Roséole : macules 2- Syphilides La grande simularatrice Evolution par poussées entrecoupées de phases asymptomatiques Spontanément régressive +++	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
Syphilis latente précoce	Asymptomatique Sérologie positive de moins de 1 ou 2 ans	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
<b>Syphilis tardive</b>		
Syphilis latente tardive	Asymptomatique Sérologie positive de plus de 1 ou 2 ans	3 injections intra-musculaires de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle
Syphilis tertiaire	Atteinte cutanée Atteinte neurologique Atteinte cardio-vasculaire	Atteinte cutanée et cardio-vasculaire : pénicilline procainée 600 000 U par jour pendant 15 à 20 jours Prévention de la réaction d'Herxheimer +++ (att cardiaque) Neuro-syphilis: 3 à 4 $\times 10^6$ U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée de $2,4 \times 10^6$ U associées à du probénécide 500 mg $\times 4$ fois par jour pendant la même durée.
<b>Syphilis et VIH</b>	Peu de signes spécifiques Progression plus rapide vers la neuro-syphilis [2, 3] Résistance aux antibiotiques ? [2]	Stade précoce : idem que chez les sujets non infectés par le VIH Neuro-syphilis : idem ci-dessus

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### 1 - Syphilis et infection par le VIH

En 1987, une publication suggérait une possible interaction entre le VIH et l'histoire naturelle de la syphilis se manifestant soit par une résistance aux thérapeutiques classiques de la syphilis soit par une évolution plus rapide du stade primaire au stade de neuro-syphilis [2]. Depuis, des études contradictoires ont été publiées sans que des caractéristiques précises de la syphilis des malades infectés par le VIH ne soient clairement identifiées.

Bien que la présentation clinique soit très comparable entre les sujets infectés par le VIH et les sujets non infectés par le VIH, certaines caractéristiques inhabituelles ont été rapportées: chancres multiples et extensifs, évolution plus rapide vers la neuro-syphilis, manifestations cliniques inhabituelles de neuro-syphilis avec la possibilité d'encéphalite ou d'artérite cérébrale, atteinte ophtalmique avec principalement des uvéites [3].

Bien que l'interprétation des tests sérologiques soit à peu près comparable que les patients soient infectés ou non par le VIH, il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif dans le contexte de l'infection par le VIH et possiblement une négativation plus rapide du VDRL sous traitement.

Du fait de la possibilité d'évolution vers une neuro-syphilis malgré un traitement adapté [2], certains auteurs préconisent l'analyse systématique du LCR chez les sujets infectés par le VIH et présentant une syphilis primo-secondaire. Cette attitude n'est cependant pas retenue par tous du fait du caractère invasif de ce geste et de l'interprétation délicate des données du LCR chez ces patients.

Le traitement de la syphilis primo-secondaire et de la syphilis latente précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH [1, 3]. En cas de neuro-syphilis ou de syphilis ophtalmique, le traitement repose sur 3 à 4 x 10<sup>6</sup> U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou des injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée aqueuse de 2,4 x 10<sup>6</sup> U associées à du probénécide 500 mg x 4 fois par jour pendant la même durée [1, 3].

### 2 - Syphilis congénitale

Bien qu'en France, elle soit devenue exceptionnelle, il ne faut pas sous estimer le risque de voir réapparaître des cas de syphilis congénitale (SC) dans le contexte épidémique actuel. La SC résulte de l'infection fœtale, lorsque la syphilis active de la mère n'est pas reconnue ou insuffisamment ou trop tardivement traitée. L'infection massive peut être responsable de mort in utero ou d'avortements avec expulsion d'enfants morts nés.

Les manifestations cliniques surviennent après quelques semaines associant des manifestations cutané-muqueuses (lésions bulleuses

palmo-plantaires, rhagades des commissures des lèvres, éruption papuleuse du tronc, coryza purulent, érosions buccales) et des manifestations viscérales avec une hépato-splénomégalie, de la fièvre, des lésions osseuses à type d'ostéite, des arthrites notamment de la hanche, des atteintes rénales à type de néphrite.

Le diagnostic biologique repose sur la pratique d'un FTA-IgM qui n'est cependant pas toujours positif et qui ne doit pas retarder la mise en route du traitement en cas de suspicion clinique.

Le traitement repose sur la pénicilline G cristalline aqueuse, 50 000 U par Kg de poids corporel et par jour pendant 10 jours. On surveillera les tests sérologiques à 1, 2, 4, 6 et 12 mois ou jusqu'à négativation ainsi que le LCR tous les 6 mois jusqu'à normalisation [1].

Le traitement de la syphilis congénitale est, dans tous les cas, préventif. Les modalités thérapeutiques dépendent du stade de la syphilis chez la mère. Seule la pénicilline doit être utilisée car les tétracyclines sont interdites et l'érythromycine n'offre pas toutes les garanties. En cas d'allergie documentée à la pénicilline, une désensibilisation doit être effectuée. Un traitement débuté avant la 10<sup>e</sup> voire au plus tard la 18<sup>e</sup> semaine prévient le risque de contamination fœtale.

## CONCLUSION

Dans le contexte épidémique actuel, il nous paraît important de rappeler les principales caractéristiques cliniques et les grandes lignes du traitement de la syphilis. Il faut souligner que le diagnostic dans les formes précoces est souvent méconnu du fait de l'absence de chancre visible au stade primaire et du polymorphisme clinique au stade secondaire. L'évolution spontanément régressive des lésions précoces participe à la méconnaissance du diagnostic et au risque de la dissémination de l'infection chez les sujets infectés et de la diffusion de l'infection aux partenaires du fait du caractère hautement contagieux de cette maladie.

Compte tenu de l'importance de la diffusion de l'épidémie actuelle chez les patients infectés par le VIH [4], nous recommandons la pratique de tests sérologiques chez ces patients afin de dépister et traiter les patients asymptomatiques et susceptibles d'être infectés.

## RÉFÉRENCES

- [1] Centers of Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998 ; 47(RR-1) : 1-116.
- [2] Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1569-72.
- [3] Cselusta A, Yen-Moore A, Van der Straten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000 ; 43 : 409-33.
- [4] Dupin N, Jdid R, N'Guyen YT, et al. Syphilis and gonorrhoea in Paris : the return. AIDS 2001 ; 15 : 814-5.

## DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA SYPHILIS

Anne-Lise BASSE -GUÉRINEAU & Marc-Victor ASSOUS

Laboratoire de Microbiologie, CHU COCHIN-PORT ROYAL, rue du faubourg Saint-Jacques, Paris, 75014.

## INTRODUCTION

Le diagnostic microbiologique repose en routine sur les méthodes sérologiques qui sont disponibles dans de très nombreux laboratoires. Les méthodes directes, au contraire, restent l'apanage de structures très spécialisées. Quant aux méthodes moléculaires, elles gardent pour le moment un statut de recherche appliquée.

## DIAGNOSTIC DIRECT (1,2)

Le diagnostic direct de la syphilis s'effectue soit par la mise en évidence du micro-organisme ou de ses constituants, qui peuvent être des protéines ou des acides nucléiques.

### Les indications :

Le diagnostic de 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 des lésions/localisations primaires (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 forme congénitale (bulles de pemphigus, mucus nasal, LCR).

### Les méthodes :

#### Microscope à fond noir

Elle consiste à observer une préparation entre lame et lamelle à partir des différents sites de prélèvements à la recherche de bactéries spirales à la mobilité caractéristique.

Cependant, il est difficile de bien distinguer *T. pallidum* des tréponèmes saprophytes (surtout *T. denticola* et *refringens*) d'où un risque de faux positif pour certaines localisations de lésions (bouche, anus).

La sensibilité de ce test est variable en fonction de l'entraînement de l'observateur. Elle a été évaluée à 80 %, en sachant que la détection peut s'avérer négative s'il y a trop peu de tréponèmes présents dans le prélèvement, après traitement local ou général, ou à cause d'un problème technique (mauvais réglage du fond noir ou prélèvement contaminé par du sang etc...).

Ainsi malgré sa 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.

#### Immunofluorescence

La supériorité technique de l'immunofluorescence réside dans sa capacité à 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 les tréponèmes et dans un second temps ils sont révélés par une antiglobuline spécifique d'espèce marquée à la fluoresceine).

#### 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 la technique directe la plus sensible et le seul test 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 au 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 ganglion ou de testicule. La période d'incubation, de l'inoculation au développement de la lésion, est inversement proportionnelle à la taille de l'inoculum. Cette méthode a une sensibilité qui approche 100 % chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiotique.

#### Méthodes moléculaires

##### À visée diagnostique :

Dès sa description, l'amplification génique a été proposée pour détecter la présence de l'ADN de *T. pallidum* dans les échantillons biologiques, 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 directes ne sont pas satisfaisantes comme dans, la syphilis congénitale, la syphilis neurologique et les ré-infections. 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 du lapin, cf supra). Une PCR suivie d'une hybridation, a permis de mettre en évidence l'existence d'une bactériémie chez environ 30 % des patients, en phase secondaire.

##### À visée épidémiologique :

Plus récemment, plusieurs 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 épidémiologiques (3). Elles nécessitent un prélèvement riche en tréponèmes (lésion primaire ou secondaire). Ce type d'approche en est encore à ses débuts, mais ils sont encourageants ; il donnerait la possibilité, en cas d'épidémie ou de cas groupés, de proposer un lien épidémiologique basé sur un critère biologique.

## DIAGNOSTIC INDIRECT : SÉROLOGIQUE

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 contact récent.

Remarque importante : il est impossible de faire la différence entre les anticorps dus aux tréponématoses non vénériennes (Pian, bejel, pinta) et ceux dus à la syphilis.

### I - LES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

Il existe de très nombreuses méthodes qui se divisent en deux grands groupes suivant l'origine de l'antigène utilisé (les avantages et les inconvénients sont récapitulés au tableau 1). On distingue :

- Les réactions à antigène non tréponémique, qui utilisent un antigène cardiolipidique.
- Les réactions à antigène tréponémique.

#### A - Les réactions à antigène non tréponémique : VDRL (Venereal Disease Reagent Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin)

**Principe :** réactions d'agglutination passive. L'antigène utilisé est d'origine cardiolipidique. 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 dilutions du sérum de raison 2. Le titre correspond à la dernière dilution où l'on observe la présence d'agglutinats et est exprimé en unités.

**Cinétique des anticorps :** Classiquement, le VDRL se positive après le FTA et le TPHA et c'est la première technique à se négativer après traitement. C'est un bon marqueur de suivi de l'efficacité thérapeutique (recommandations des CDC).

#### Avantages et inconvénients (voir tableau 1)

#### B - Les réactions à antigène tréponémique (TPHA, FTA, NELSON, ELISA, Western Blot)

##### 1°) 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 du 1/80. Des dilutions de raison 2 (1/80, 1/160, 1/320...) sont effectuées pour le titrage, en cas de positivité.

**Cinétique des anticorps :** Le TPHA se positive entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> 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.

**2°) FTA (Fluorescent Treponemal Antibody Test)**

**Principe :** réaction d'immunofluorescence. 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 avec un fluorochrome et la 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 l'inverse de la 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 suspension de tréponèmes saprophytes non pathogènes (souche Reiter).

**Cinétique des anticorps :** Cinétique superposable à celle du TPHA avant traitement. En revanche, il se négative après traitement dans la majorité des cas.

**3°) 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. 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.

Tableau 1

Avantages et Inconvénients des différentes techniques de diagnostic de la syphilis		
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	- Réalisation simple et lecture aisée. - Test peu onéreux, adaptable à de grandes comme à de petites séries.	- 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	- Sensibilité élevée (86 à 96 % selon les stades). - Spécificité très élevée (92 à 99 %).	- Faux positifs possibles (réactions croisées avec autres spirochétoses, maladies auto-immunes...) - Nécessite un personnel expérimenté, lecture subjective, coût relativement élevé (appareillage adapté et réactifs).
ELISA	- Réalisation simple et rapide. - Applicables à de grandes séries. - Automatisables. - Lecture objective. - Ne présentent jamais de phénomène de zone.	- 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	- Spécificité de 100 %.	- Difficulté de l'entretien de la souche. - Complexité et coût élevé du test.
Western Blot	- Pourrait remplacer le test de Nelson. - Applicable au diagnostic de la syphilis congénitale (recherche des IgM spécifiques).	- Faux positifs (autres spirochétoses ex : maladie de Lyme).
FTA-Abs IgM		- 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.	- Réalisation technique lourde. - Quantité importante de sérum nécessaire.
SPHA	- Très bonne sensibilité	- Réalisation et lecture délicate.

**Cinétique des anticorps :** L'ELISA constitue l'un des tests de dépistage le plus précoce.

**4°) Test d'immobilisation des tréponèmes (TPI) ou test de Nelson et Mayer**

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

**Principe :** La présence des anticorps spécifiques 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.

**5°) 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 PM 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.

**6°) Recherche d'IgM spécifiques anti-tréponémiques**

**Généralités :** Les IgM sont les premiers anticorps à apparaître dès la deuxième semaine de l'infection, suivies rapidement par les IgG. Chez les patients non traités, les IgM sont aussi retrouvées 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.

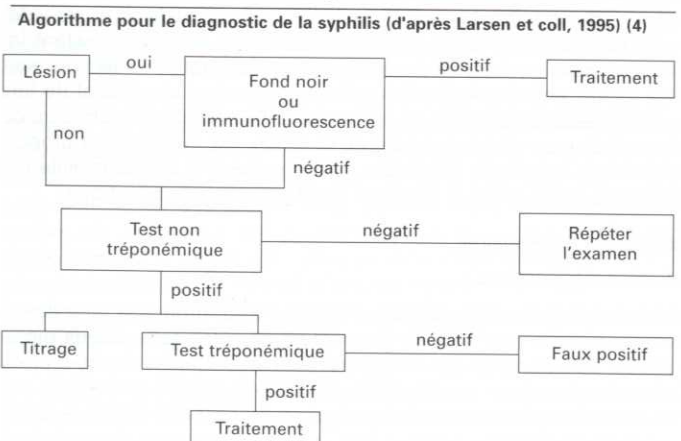
**Indications :**

L'indication majeure est la syphilis congénitale, mais cette recherche peut être utile en cas de contage récent, de ré-infection et en cas de syphilis neurologique.

**Méthodes de recherche des IgM spécifiques :**

- **FTA Abs IgM :** Les IgM sont recherchées par la même technique que pour le FTA-Abs mais avec comme révélateur un conjugué monospécifique anti-chaîne  $\mu$ .
- **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 sériques de classe IgM.
- **SPHA :** C'est une technique d'immunocapture et d'hémagglutination qui comporte 2 étapes ; d'abord, la fixation des IgM sériques sur un anticorps anti-chaîne  $\mu$  adsorbé sur un support solide (microplaque), ensuite, la révélation des IgM spécifiques par des 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.

Figure 1



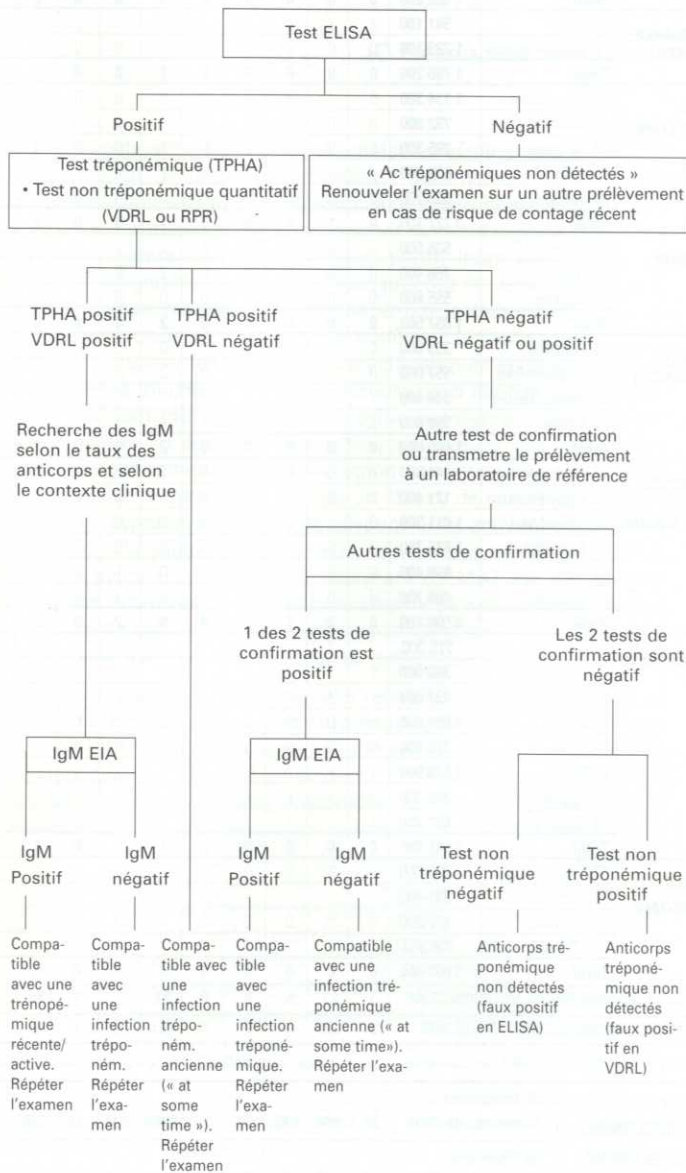


## II - LÉGISLATION ET ALGORITHMES

Il existe des démarches très différentes d'un pays à l'autre. Nous avons choisi de présenter tout d'abord deux démarches diamétralement opposées. La première est celle utilisée aux USA (figure 1), la seconde celle actuellement proposée au Royaume Uni (figure 2). Nous concluons par la démarche française (figure 3), basée sur un texte de 1994 qui mériterait d'être actualisé de façon à proposer une place aux méthodes immuno-enzymatiques et au western-blot. Il est intéressant de noter les différences très importantes entre ces approches. La démarche américaine répond plutôt à la question : Existe-t-il une syphilis « actuellement » évolutive ? Les démarches britannique et française répondent plutôt à celle : le patient est-il (ou a-t-il été) en contact avec des tréponèmes pathogènes ?

Figure 2

Algorithme pour le diagnostic de la syphilis basé sur l'ELISA (d'après Egglestone et coll, 2000) (5)



## CONCLUSION

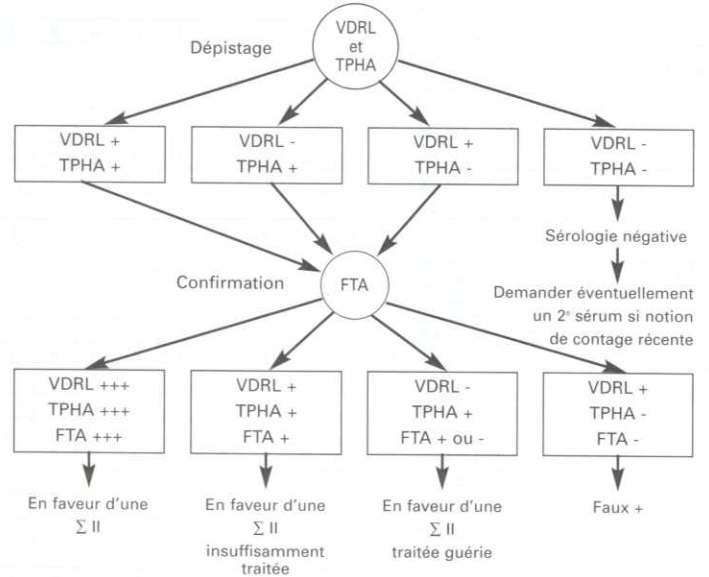
Le choix raisonné de la stratégie diagnostique la mieux adaptée, doit se fonder sur des études épidémiologiques, cliniques et sérologiques, à partir de séries de patients bien documentés. Ceci nécessite une approche multidisciplinaire, impliquant les différents partenaires. Cette démarche est d'autant plus justifiée que la sérologie de la syphilis demeure, et de loin, la plus prescrite parmi les sérologies bactériennes. Cette approche permettrait aussi de bien définir la place des méthodes moléculaires, actuellement en quête d'indications.

## RÉFÉRENCES

1. Soulié-Majidi M, Basse-Guérineau A, Assous M. La syphilis 2000 : 1<sup>re</sup> partie : aspects cliniques et thérapeutiques. Feuilles de Biologie 2000 ; 41 : 5-12
2. Soulié-Majidi M, Basse-Guérineau A, Assous M. La syphilis 2000 : 2<sup>e</sup> partie : diagnostic biologique. Feuilles de Biologie 2000 ; 41 : 5-18
3. Sutton M, Liu H, Steiner B, Pillay A, Mickey T, Finelli L, Morse S, Markovitz L, St Louis M. Molecular Subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity : Use of specimen from ulcers and blood. Journal of Infectious Diseases. 2001 ; 183 : 1601-06
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for Syphilis. Clinical Microbiology Reviews. 1995 ; 8 : 1-21
5. Egglestone S, Turner A, Group for the PHLS Syphilis Serology Working Group. Serological diagnosis of syphilis. Communicable Disease and Public Health. 2000 ; 3 : 158-162

Figure 3

Algorithme pour le diagnostic de la syphilis, d'après la législation et la pratique en France



Indications de la recherche des IgM :

- 1 - Notion de contagie récent,
- 2 - Profil sérologique en faveur Σ II insuffisamment traitée
- 3 - Σ congénitale
- 4 - Neurosyphilis

## Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles

Semaine du 6 août  
au 12 août 2001

Données provisoires non validées

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1999	Typho./Paratypho.	SIDA	Inf. à méningo.	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Listériose	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1999	Typho./Paratypho.	SIDA	Inf. à méningo.	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Listériose		
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	1 026 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	137 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	68 Rhin (Haut-)	708 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		12 Aveyron	263 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
	<b>Total</b>	<b>1 734 100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	31 Garonne (Hte-)	1 046 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
AQUITAINE	24 Dordogne	388 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NORD-PAS-DE-CALAIS	32 Gers	172 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	33 Gironde	1 287 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		46 Lot	160 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
	40 Landes	327 300	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0		65 Pyrénées (Htes-)	222 400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	47 Lot-et-Garonne	305 400	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		81 Tam	343 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	64 Pyrénées-Atlant.	600 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		82 Tam-et-Gar.	206 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
<b>Total</b>	<b>2 908 300</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>Total</b>	<b>2 551 600</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>				
AUVERGNE	03 Allier	344 700	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	NORD-PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 555 000	0	0	2	0	0	6	0	0	0	0		
	15 Cantal	150 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		62 Pas-de-Calais	1 441 600	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	43 Loire (Haute-)	209 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		<b>Total</b>	<b>3 996 600</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			
	63 Puy-de-Dôme	604 300	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		14 Calvados	648 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
<b>Total</b>	<b>1 308 900</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	NORMANDIE (BASSE-)	50 Manche	481 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	506 800	0	0	0	0	1	0	1	3	0		0	61 Orne	292 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
	58 Nièvre	225 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	<b>Total</b>	<b>1 422 200</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			
	71 Saône-et-Loire	544 900	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	27 Eure	541 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
	89 Yonne	333 200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76 Seine-Maritime	1 239 100	0	0	0	0	1	0	0	1	0				
<b>Total</b>	<b>1 610 100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	NORMANDIE (HAUTE-)	<b>Total</b>	<b>1 780 200</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	542 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 134 300	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	29 Finistère	852 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/		49 Maine-et-Loire	732 900	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	35 Ille-et-Vilaine	867 500	0	0	1	0	0	0	0	0	1		0		53 Mayenne	285 300	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	56 Morbihan	643 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/		72 Sarthe	529 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
<b>Total</b>	<b>2 906 200</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	85 Vendée	539 700		0	0	0	0	0	0	0	0	0				
CENTRE	18 Cher	314 400	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	PICARDIE	02 Aisne	535 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	28 Eure-et-Loir	407 700	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		60 Oise	766 400	0	0	0	0	0	2	0	0	0			
	36 Indre	231 100	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		80 Somme	555 500	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	37 Indre-et-Loire	554 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		<b>Total</b>	<b>1 857 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			
	41 Loir-et-Cher	315 000	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		16 Charente	339 600	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	45 Loiret	618 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		17 Charente-Mar.	557 000	0	0	0	0	2	0	0	1	0			
<b>Total</b>	<b>2 440 300</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	POITOU-CHARENTES	79 Sèvres (Deux-)	344 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 Ardennes	290 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	86 Vienne	399 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
	10 Aube	292 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	<b>Total</b>	<b>1 640 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			
	51 Marne	565 200	0	0	0	0	4	0	0	0	0		0	04 Alpes-Hte-Prov.	144 800	0	0	0	0	3	0	0	0				
	52 Marne (Haute-)	194 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	05 Alpes (Hautes-)	121 400	0	0	0	0	1	0	0	0					
<b>Total</b>	<b>1 342 300</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	06 Alpes-Marit.	1 011 300	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0			
CORSE	2 A Corse-du-Sud	118 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	13 B.-du-Rhône	1 835 700	0	0	1	0	0	5	0	0	2			
	2 B Corse (Haute-)	141 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	83 Var	898 400	0	0	0	0	0	1	0	0				
	<b>Total</b>	<b>260 200</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	84 Vaucluse	499 700	0	0	0	0	0	1	0	0				
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	499 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	RHÔNE-ALPES	<b>Total</b>	<b>4 506 100</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	
	39 Jura	250 900	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01 Ain		515 300	/	/	/	/	/	/	/	/				
	70 Saône (Haute-)	229 700	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	07 Ardèche		286 000	/	/	/	/	/	/	/	/				
	90 Terr. de Belfort	137 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	26 Drôme		437 800	/	/	/	/	/	/	/	/				
	<b>Total</b>	<b>1 117 100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	38 Isère		1 094 000	0	0	0	0	0	1	0	0				
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 125 200	0	14	0	0	26	1	0	4	1	0	FRANCE OUTRE-MER	42 Loire	728 500	0	0	0	0	1	0	0	1	0			
	77 Seine-et-Marne	1 193 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		971 Guadeloupe	422 500	0	1	0	0	1	0	0					
	78 Yvelines	1 354 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		972 Martinique	381 400	/	/	/	/	/	/	/					
	91 Essonne	1 134 200	1	5	0	0	34	0	0	0	0	0		973 Guyane	157 200	0	5	0	0	3	0	0					
	92 Hauts-de-Seine	1 428 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		974 Réunion	706 300	/	/	/	/	/	/	/					
	93 Seine St-Denis	1 382 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		<b>Total</b>	<b>1 667 400</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>				
94 Val-de-Marne	1 227 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<b>TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE</b>	<b>3</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>97</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>3</b>					
95 Val d'Oise	1 105 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<b>TOTAL FRANCE MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER</b>	<b>3</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>101</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>3</b>					
LANGUEDOC-ROUSSILLON	11 Aude	309 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	A compter du BEH n°11/2001, les données de population sont celles du recensement INSEE 1999														
	30 Gard	623 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	FRANCE MÉTROPOLITAINE	32 Premières semaines de 2001													
	34 Hérault	896 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		38	944	430	17	11	3588	222	10	388	79				
	48 Lozère	73 500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>TOTAL : 58 518 400</b>	32 Premières semaines de 2000													
66 Pyrénées-Orient.	392 800	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER	32 Premières semaines de 2001														
<b>Total</b>	<b>2 295 600</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>		43	1023	434	17	13	3675	235	10	389	81					
LIMOUSIN	19 Corrèze	232 600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	LORRAINE	54 Meurthe-et-Mos.	713 800	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	23 Creuse	124 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		55 Meuse	192 200	/	/	/	/	/	/	/	/				
	87																										