

Actualités de la Syphilis JNI 2019



Pr. Eric CAUMES

Dept Maladies
Infectieuses et
Tropicales

Hop Pitié-Salpêtrière

Université Pierre &
Marie Curie =
Sorbonne Université

Conflits d'intérêt / Remerciements

- Au cours des 3 dernières années, j'ai (ou mon département) a reçu des honoraires de Codexial, Zambon, et Takeda pour des participations à des advisory board (Dengue vaccine, permethrin, benzoate de benzyle) et de Pfizer pour une communication orale sur les infections cutanées bactériennes.



pas de conflit d'intérêt lié à la syphilis

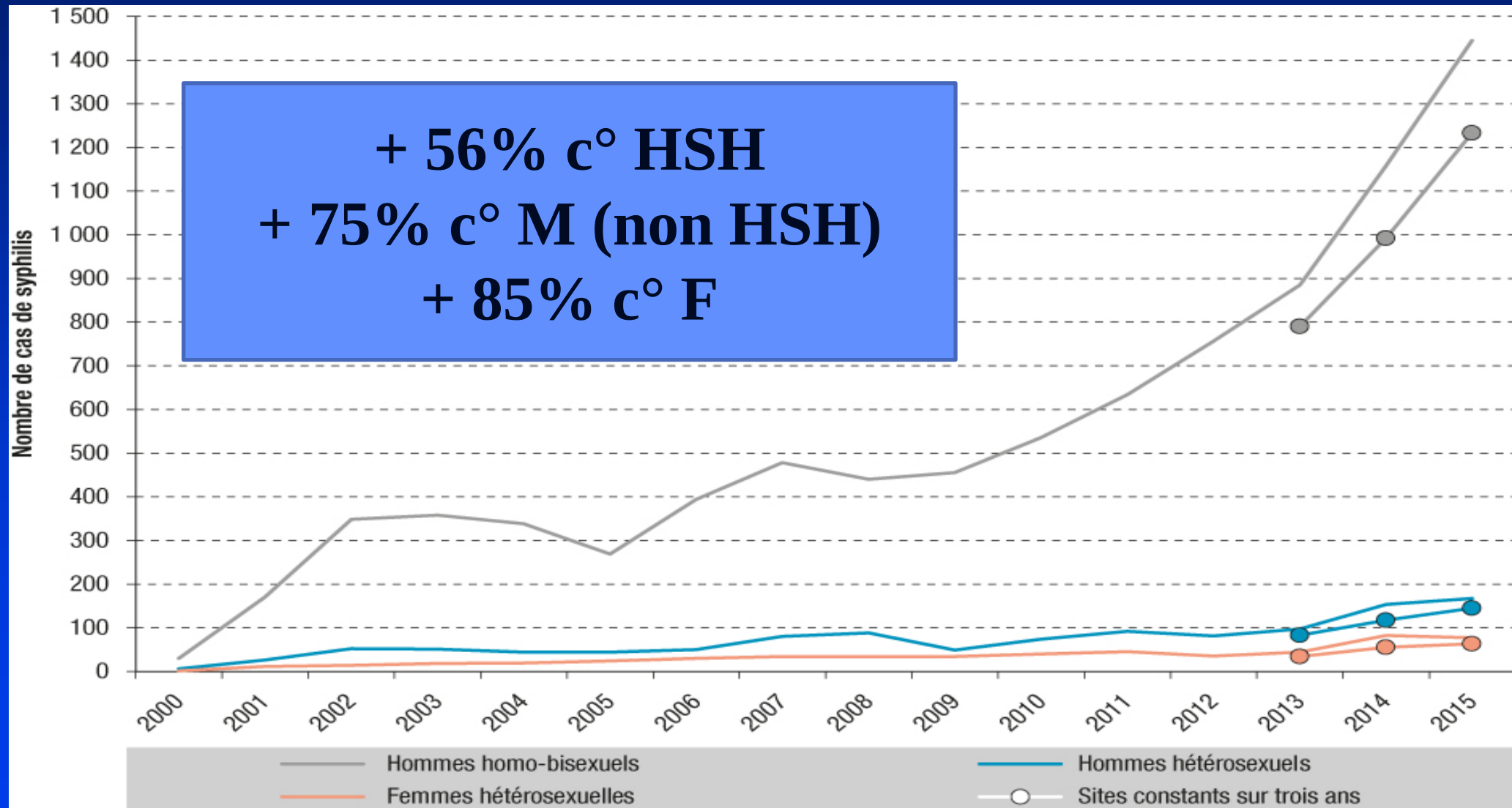
- **Remerciements:** Gentiane Monsel, Michel Janier, Nicolas Dupin

Actualités de la syphilis, 2019

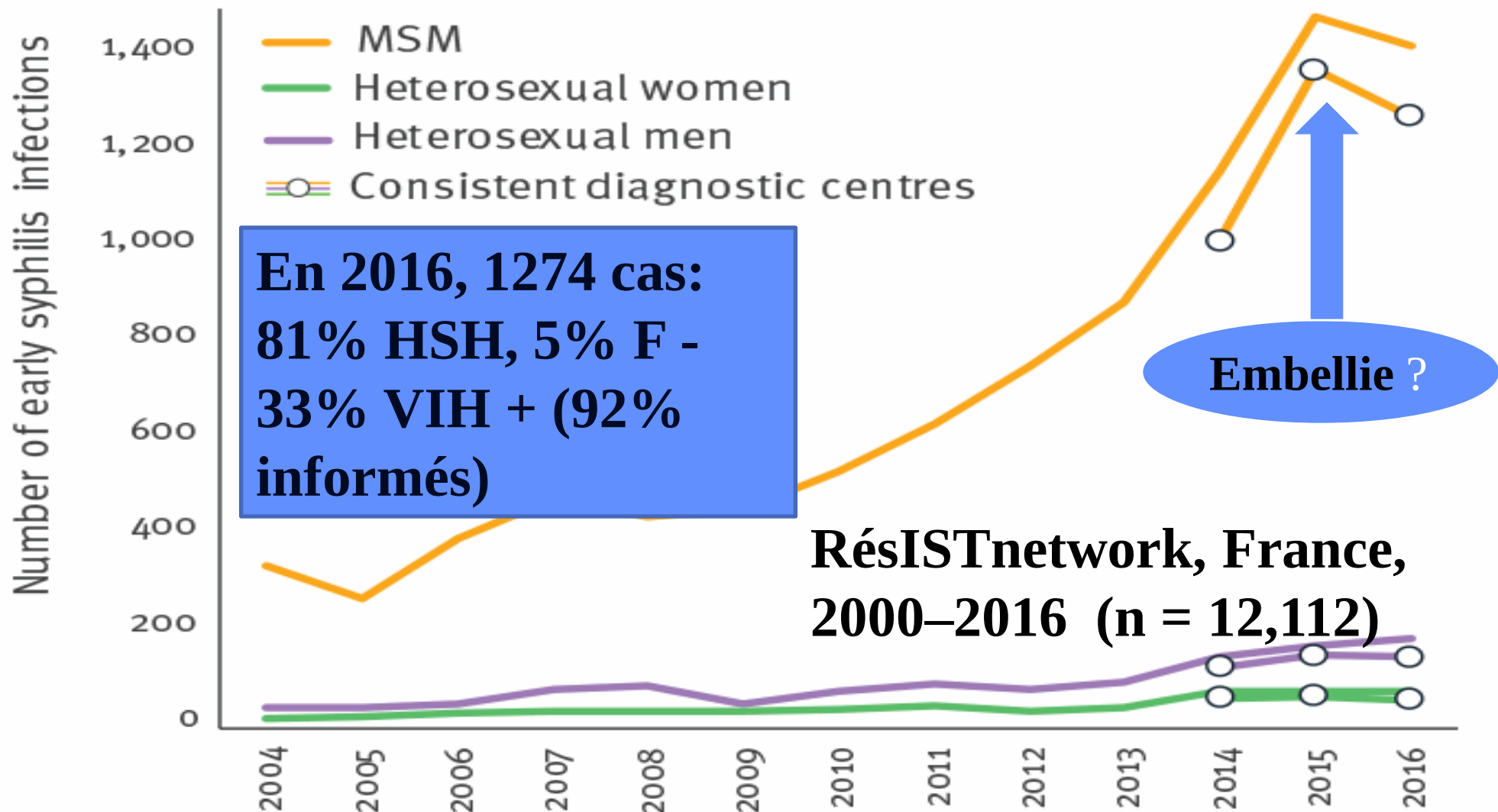
- Epidémiologie
- Clinique
- Biologie
- Traitement
- Prévention

Syphilis en France 2013 - 2015

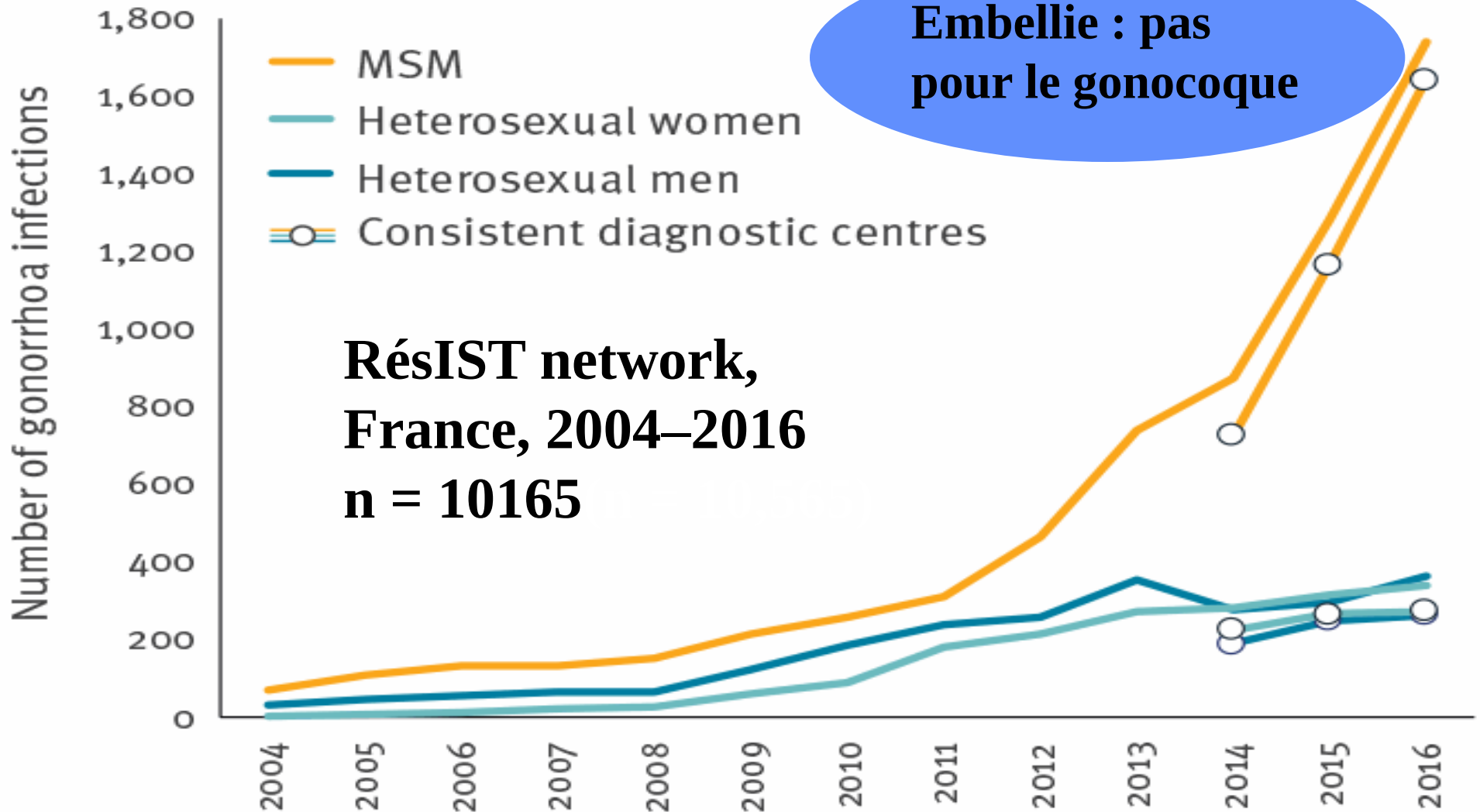
(Ndeikoundam M. BEH 2016;41- 42: 738-744)



Syphilis en France 2000- 2016 (Ndeikoundam Ngangro M. Euro Surveill. 2019; 24:1800038.)



Gonorrhoeae (Ndeikoundam Ngangro M. Euro Surveill. 2019; 24:1800038.)





Eduard Munch (1863-1944)
L'héritage (1897)



Rembrandt (1606-1669)
Portrait de G. de Lairese (1665)

Syphilis congénitale

- Syphilis transmissible (sauf si VDRL < 0) mère enfant
- En France: 10 cas suspects/an environ - Monde: 1 M/an
- Fausse couche et décès néonatal précoce (50 %), prématurité (25 %) et séquelles graves (20 %).
- Toute perte fœtale > 20 SA : sérologie syphilis
- Dépistage systématique en début de grossesse, à répéter en cas de risque d'exposition.
- Tt mère (F.précoce): Benzathine Pénic G (1 ou 2 IM).
- Tt enfant : Dg précoce et Tt par Penic G IV

Meta-analysis, STI in MSM PrEP vs not PrEP

STI	Incidence per 100 person-year (95%CI) in MSM using PReP	Incidence per 100 person-year (95%CI) in MSM NOT using PReP	Incidence rate ratio (95% CI)
Neisseria gonorrhoeae	37.5 (24.3-50.7)	4.2 (2.7-5.7)	25.3 (22.6-28.4)
Chlamydia trachomatis	38 (20.3-55.7)	6.6 (3.8-9.4)	11.2 (10.2-12.3)
Syphilis	14.5 (3.8- 25.2)	0.9 (0.6-1.3)	44.6 (39.1-51.2)

Kojima N et al. AIDS 2016; 30: 2251-2252

Incidence et résistance aux antibiotiques des IST chez les PrEPeurs bordelais

- Janv 2016 - Dec 2017, CHU de Bordeaux.
- 148 patients (145 HSH, 2 trans, 1 femme); Age médian: 35 a (IQR, 28-43); Suivi : 9,5 m (IQR, 4-13).
- Cs initiale: 51 IST (34,5 %), dt Mg (13.5 %), Ct (11,5 %), Ng (10,8 %), syphilis (6,1%).
- Suivi (104 cas): incidence = 89,8/100 PA dt 1/ 28 Mg (24,2/100 PA), 2/ 26 Ng (22,5/100 PA), 3/ 25 Ct (21,6/100 PA), 4/ 14 syphilis (12,1/100 PA).
- Mg - Azithro R : 61 % (17/28 prlvts amplifiables)

L'histoire naturelle de la syphilis est bien connue - deux cohortes historiques

- **Oslo (1890-1910)** - Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; *J Chron Dis* 1955 ; 2 : 311-341. J
1940: Arrivée de la pénicilline
1972: Tt des survivants
- **Tuskegee, Alabama (1932-1972)** - Schuman SH et al. Untreated syphilis in the male negro, background and current status of patients in the Tuskegee story. *J Chronic Dis* 1956 ; 2 : 543-558



**1997. May 16th - President Clinton
apologizes on behalf of the Nation.**

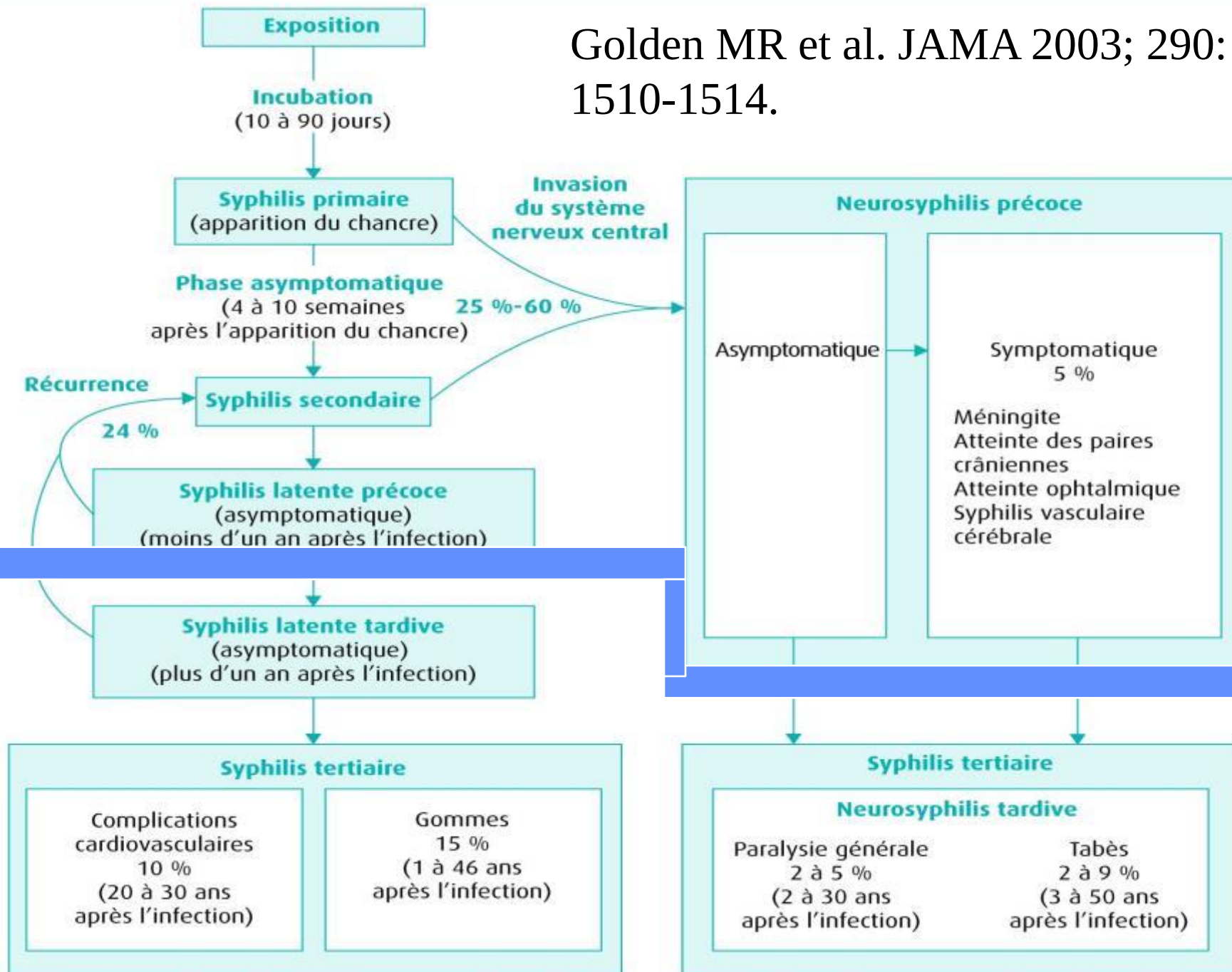
Présentation de la neurosyphilis (NS) au cours du temps

- Fréquence décroissante des NS tardives, particulièrement le tabès et les gommés
- Fréquence croissante des NS précoces
- Cette évolution « discordante » n'est pas due à une infection associée par le VIH mais plutôt au large usage des antibiotiques
- Persistance des formes psychiatriques

Golden MR et al. JAMA 2003; 290: 1510-1514.

**Syphilis
Précoce
(< 1 an
après le
chancre)**

**Syphilis
tardive
(> 1 an)
non
transm**



Syphilis primaire

Le chancre
toujours présent
sauf syphilis
transfusionnelle
et syphilis néonatale
parfois non visible (col,
anus, gorge)

Neuro Syphilis
OPH Syphilis
précoce, tardive

Formes latentes précoce
et tardive

Contact
10-100 jrs
< chancre

Syphilis secondaire
4 – 10 sem > chancre
La grande simulatrice

Syphilis tertiaire

J0

**Précoce (< 1 an
après le chancre)**

**Syphilis tardive
(> 1 an) non transm**

Syphilis primaire : ulcération génitale non spécifique

HSV-2



Syphilis



**Toute ulcération
muqueuse doit faire
évoquer une syphilis 1re**

Hope-Rapp E et al, Sex
Trans Dis 2011

Syphilis secondaire : la grande simulatrice



La syphilis
reste « La
grande
simulatrice »
que l'on soit
VIH + ou VIH
-



Syphilis secondaire : la grande simulatrice

- Atteinte cutaneo-muqueuse
- Atteinte des phanères (cuir chevelu)
- Altération de l'état général possible : fièvre, 38°C, céphalées, polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- ostéites, périostites, arthrites, synovites
- atteinte viscérale: hépatite, syndrome mononuclosique, méningite, OPH (uvéite, rétinite...), glomerulopathie,

Neurosyphilis précoce

- Epidémio: 1.26 % (23/1404 pts Oslo)(Clarck EG et al, J Chron Dis 1955), 0.8% (403/48045 pts US 2009-2015)(De Voux A et al, STD 2017).
- Clinique: méningite, atteinte des paires craniennes, OPH, méningo vasculaire
- Biologie: seroDg, PL (TT, TNT)

PL inutile chez pts asymptomatiques

Neurosyphilis in 96 patients, 2000-2016

- 93% M, 49% HIV + (younger, MSM, Syphilis history)
- N= 67 OS (69%), 15 NS (16%), 14 (14%) both.
- 81 OS: 43 posterior uveitis (57%) - bilateral involvement was more common in HIV + (62% vs 38%, $p=0.045$).
- 29 NS : 21 cranial nerves (VIIIth in 16) involvement (72%), 7 meningitis (24%) and 11 paresthesia (38%).
- TT + in CSF : more in HIV + pts (88% vs 76%, $p=0.04$).
- 32% and 18% of the pts had neurological or ocular impairment respectively 6 and 12 months after treatment.

Diagnostic de la syphilis 1re

- **Examen direct: Microscopie à lumière noire**
 - Bacilles alignés de manière caractéristique
 - Dans les lésions cutanées
 - manquant de sensibilité (faible rendement),
 - Manque de spécificité pour certains sites (spirochètes commensaux anaux ou buccaux)
- **Amplification génomique: PCR**
 - Intérêt: Chancre, syphilides érosives
 - Manque de sensibilité (sang, LCR)
 - Bonne sensibilité sur les pvts biopsiques et de naissance (syphilis congénitale)

Sensibilité de la PCR Tp dans le LCR pour le diagnostic de la NS

Auteur, Journal, Année	Vanhaecke, CID, 2016	Noordhoeck, JCM, 1991	Molepo, STI, 2007	Marra, JID, 2004
Patients inclus	40 NS	27 NS	40 NS	65 NS
Sensibilité	42%	25%	57%	61%

Sérologie des tréponématoses

- **Recommandations HAS 2007 :**
 - Test Tréponémique (TT) : TPHA, EIA, FTA
 - + Test Non Tréponémique (TNT) : VDRL, RPR...

- **Recommandations**

HAS 2015 :

- TT Ig totales, par EIA (B20)
- Si positif : TNT (VDRL ou RPR) avec titrage (B20)

HAS. 19 Mars 2015



TROD Multiplex (VIH, Syphilis). Dupin N et al. Données du CNR Syphilis

	Syphilis 1re	Syphilis 2re	Syphilis 3re	Controle
N =	40	41	22	22
Sensibilité	72,5% *	100%	95%	Tous < 0

* Sensibilité = celle du TPHA p/o Dg Syphilis 1re

Sérologie des tréponématoses

- **Séroconversion retardée**
 - 30 à 40 j > contamination, < 10 premiers jours du chancre
 - Retardé si : Tt AB, infection VIH (rares cas décrits)
- **Distinction impossible avec AC tréponématoses non vénériennes**
- **Tests (à antigènes) non tréponémiques (TNT) : (Ag cardiolipidique)**
 - VDRL (Pb de spécificité : Fx +, suivi thérapeutique+++)
 - RPR (équivalent anglo-saxon)
- **Tests (à antigènes) tréponémiques (TT)**
 - TPHA, ELISA, Western blot
 - Restent le plus souvent positifs chez un patient guéri

2014 European guidelines for syphilis

Syphilis stage	1st intention	2 nd intention
Early Syphilis	2.4 M IU BPG x 1	Doxy 200 mg/d x 14 d
Late latent syphilis	2.4 M IU BPG x 3	Doxy 200 mg/d x 21-28 d
NS, OPH, ORL	Peni G IV	Ceftriaxone
In pregnant women	BPG x 1	Desensibilisation
In HIV infected pts	BPG x 1	Doxycycline

***Treponema pallidum* : résistance aux antibiotiques**

- **Benzathine penicilline G** (WHO 2016, IUSTI Europe 2014, MMWR 2015): pas de résistance
- **Doxycycline** : pas de Resistance
- **Azithromycine** : R très fréquente
 - France (86,4% en 2018), RU (66%), Australie (84%), USA (80%), Chine (100%)
 - Mutations ribosomiques (ARNr 23S)

Stamm, LV, Microbial Cell, 2016; Read P et al, J Clin Microbiol. 2014;
Grimes M, et al Sex. Transm. Dis. 2012; Chen XS, et al CMI. 2013;

Post-exposure prophylaxis (PEP) of three STI with doxycycline (200 mg < 24H after sex) in MSM

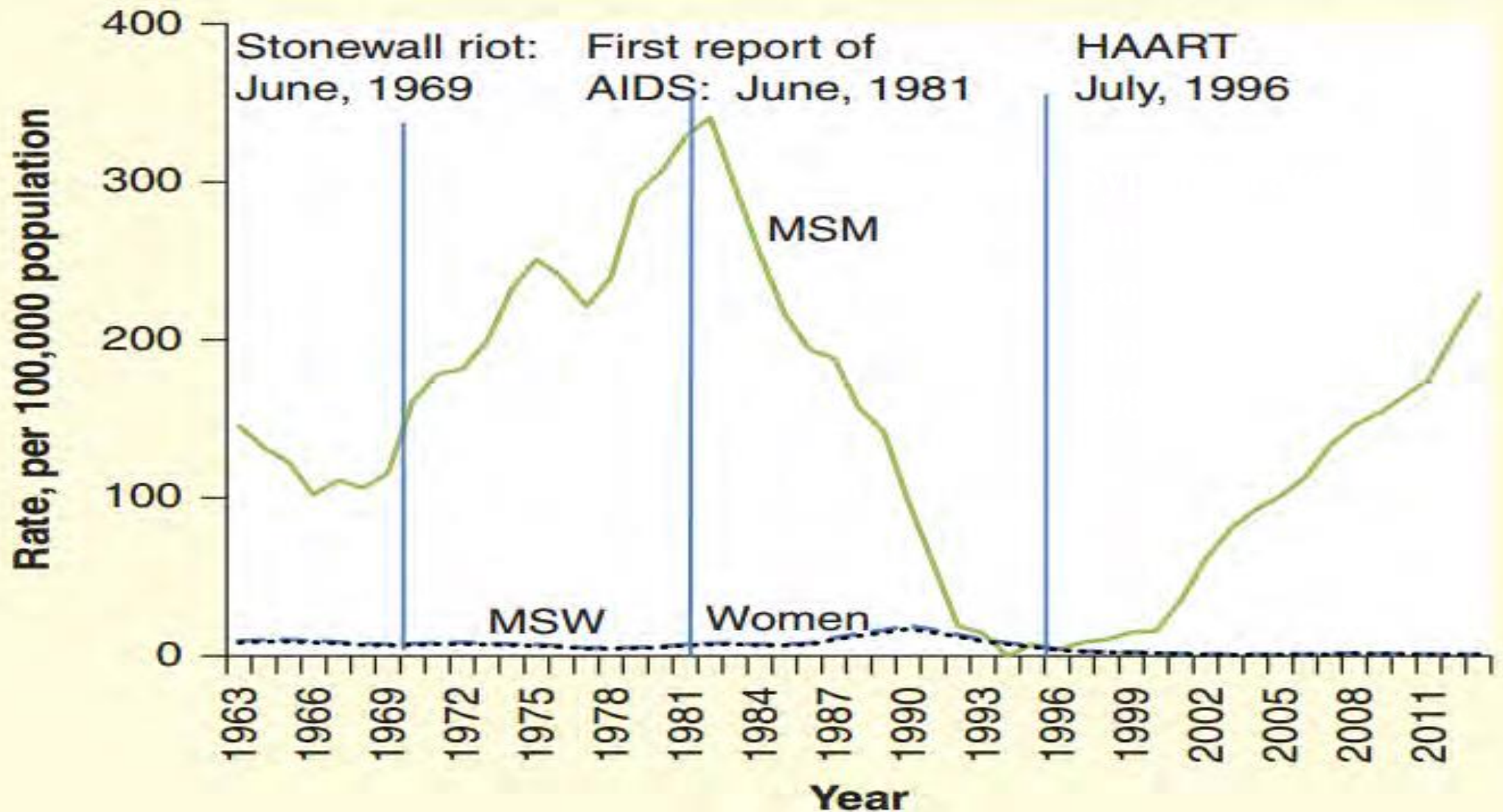
116 pts PEP vs 116 pts no PEP. Endpoint: first STI (gonorrhoea, chlamydia, or syphilis) during 10-month FU. Median dose doxy: 680 mg/m (280 – 1450 mg/m). Duration FU: 8·7 months (IQR 7·8–9·7)

	HR	95%CI	P =
Any STI *	0.53	0.33 – 0.85	0.007
<i>N.gonorrhoeae</i>	0.83	0.47 - 1.47	0.52
<i>C.trachomatis</i>	0.30	0.13 – 0.70	0.006
Syphilis	0.27	0.07 – 0.98	0.047

* : 71% of all STI were asymptomatic

Molina JMM et al. Lancet ID 2018; 18: 308-317

Syphilis rates in US MSM: a timeline



1940: Penicillin. Dramatic drop of Syphilis

1950s: 1st publ syphilis in MSM

1960-70s: syphilis epidemic in MSM

Early 1980s : 1st publ Gay Bowel Sd

1980s: AIDS epidemic. Change in natural history of NS

2000s: outbreaks of syphilis in MSM

Late 1990s: lowest syphilis rate ever. CDC called for elimination

1996: HAART

1990: US syphilis incidence at highest level since 1940s

Mid 1980s: fall in syph cases in MSM but overall increase

Mid 2000s: Syphilis outbreaks tied to chemsex and websites

Gay Bowel Sd

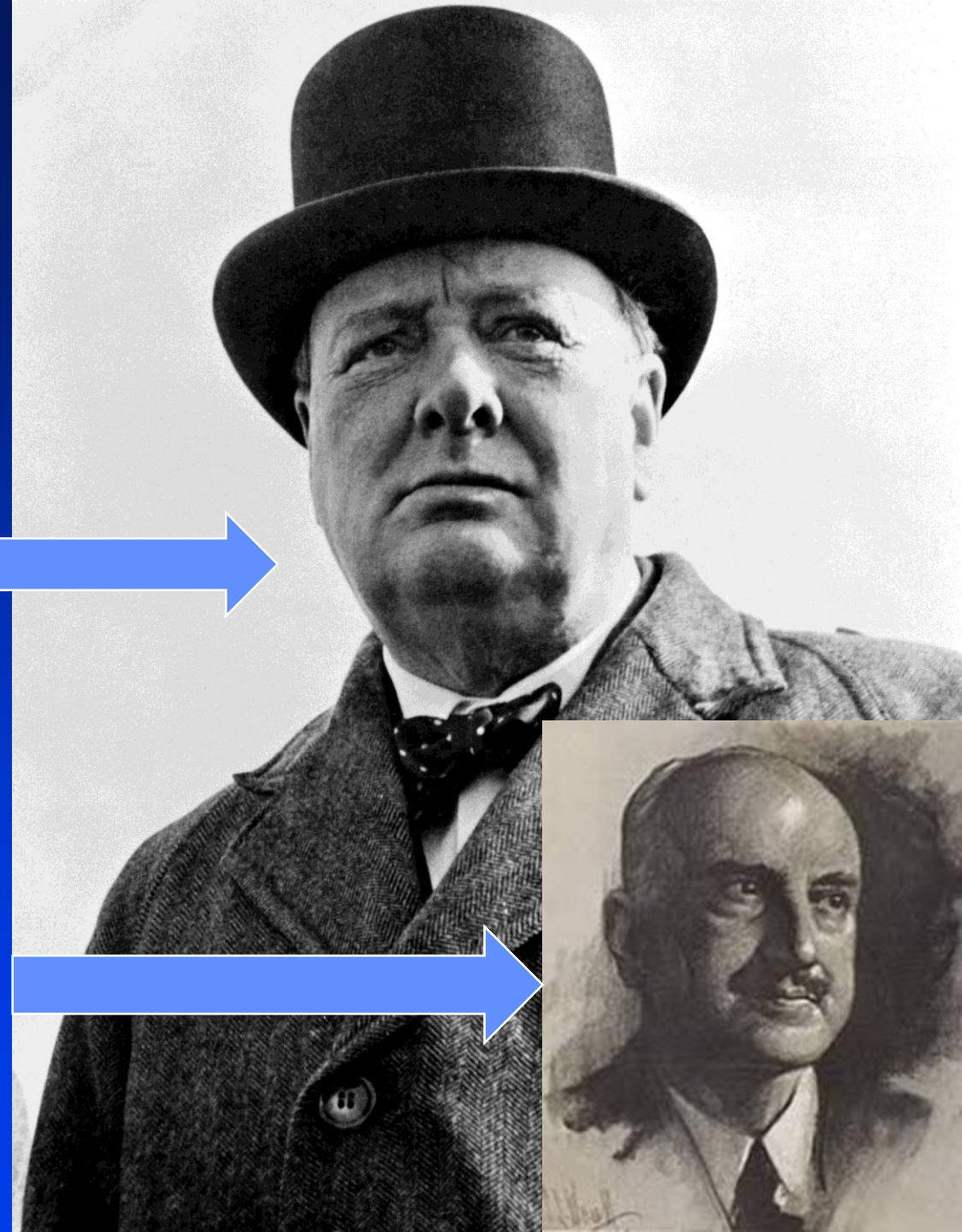
?

La prévention des IST change

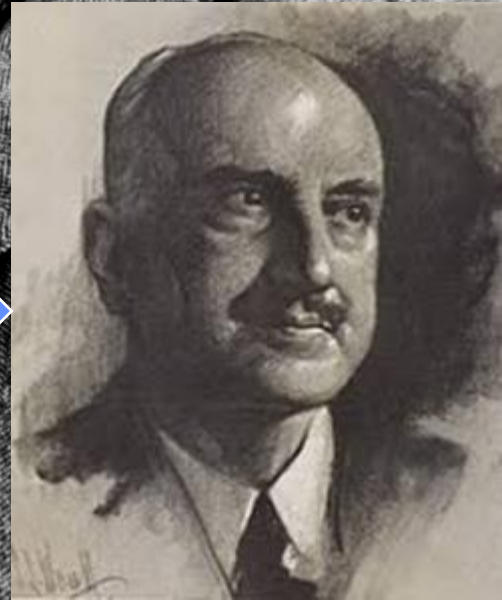
- Plus de promotion du safer sex
- Moins de promotion du préservatif
- Promotion de la PrEP
- Chimoprophylaxie de la syphilis
- Promotion de « Test and treat » (dans un contexte général d'économie des AB)
- L'histoire des IST (et du sida) a été oubliée

**« Un peuple qui oublie
son histoire est
condamné à la revivre »**

**(Winston Churchill,
1874 – 1965)**



**Georges Santayana.
(1863–1952) “Reason of
common sense, A life of
reason” 1905.**



Dans le contexte actuel....

- Maladies émergentes (Ebola, Zika) sex transm
- Retour des IST classiques (syphilis, gono....)
- et des formes cliniques graves avec séquelles
- R.croissante AB (Ng XDR, Mg XDR, Tp ?),
- Emergence échec PrEP
- Des pratiques sexuelles cumulant les risques (sexe, sang, feco-oral)

**.... ne pas croire en la répétition de
l'histoire est dangereux**

Merci pour votre attention



Siem Reap,
Cambodge, 1990